# ZUR PROBLEMATIK DER NIEREN- UND PANKREASTRANSPLANTATION BEI DIABETIKERN

Michael Otto Fürer

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546014_0074

Dissertationsdruck- und Verlagsanstalt
Werner Blasaditsch Augsburg Theodor-Heuß-Platz 3
Printed in Germany

AUS DER KLINISCH - EXPERIMENTELLEN
ABTEILUNG DER FORSCHERGRUPPE DIABETES
( Leiter: Professor Dr. med. H. Mehnert )

UND AUS DER III. MEDIZINISCHEN ABTEILUNG
DES STÄDTISCHEN KRANKENHAUSES
MÜNCHEN SCHWABING
( Chefarzt: Professor Dr. med. H. Mehnert )

# Zur Problematik der Nieren- und Pankreas-transplantation bei Diabetikern

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Michael Otto Fürer
aus
Mölln
1972

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.H.Mehnert
Mitberichterstatter: Prof.Dr.W.Seitz
Dekan: Prof.Dr.W.Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 18.Juli 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALT

I. Einleitung

II. Die Nierentransplantation bei Stoffwechselgesunden

III. Die Nierentransplantation bei Diabetikern

1.Die Nierentransplantation bei Stoffwechselkranken

2.Gefäßveränderungen bei Diabetikern

3.Ergebnisse und gegenwärtiger Stand der Nierentransplantation

IV. Die kombinierte Nieren-und Pankreastransplantation

1.Die Pankreastransplantation im Tierexperiment

2.Ergebnisse und gegenwärtiger Stand der kombinierten Nieren-und Pankreastransplantation

V. Die Pankreastransplantation

VI. Diskussion

VII. Zusammenfassung

Schrifttum

## I. Einleitung

Um sich ein Urteil über Bedeutung und Umfang der Nieren- und Pankreastransplantationen beim Diabetiker bilden zu können, ist es zunächst erforderlich, sich vor Augen zu halten, welche Möglichkeiten heutzutage zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz bestehen, insbesondere welche Fortschritte auf diesem Gebiet die Nierentransplantation bei stoffwechselgesunden Patienten gemacht hat.

Für die Behandlung von Patienten, die an chronischer Niereninsuffizienz leiden, besteht gegenwärtig eine Reihe unterschiedlicher Behandlungsmethoden, deren Anwendung in Abhängigkeit steht von dem jeweiligen Schweregrad der Erkrankung.

Als Hauptursache für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz wird übereinstimmend die chronische Glomerulonephritis genannt ( 8; $7_1$; 62; 24 ), die dementsprechend als Grundleiden mit einer Häufigkeit von 5o bis 7o % sämtlicher Nierentransplantationen bei den Empfängern diagnostiziert wurde ( siehe Tab. 1 )

Verteilung primärer Nierenerkrankungen

Von den in unserer Datenbank verzeichneten 428o Nierenerkrankungen kommen die nachstehend aufgeführten am häufigsten vor.

| Bezeichnung der Krankheit | Anzahl der berichteten Fälle | Prozentualer Anteil |
|---|---|---|
| Glomerulonephritis | 2538 | 59,3 |
| Pyelonephritis | 628 | 14,7 |
| Zwei oder mehr als zwei prim. Erkrankungen | 33o | 7,7 |
| Polyzystische Nieren | 193 | 4,5 |
| Nephrosklerose | 116 | 2,7 |
| Glomerulonephritis und Pyelonephritis | 95 | 2,2 |
| Unspezif. Nierenerkr. | 96 | 2,2 |
| Familiäre Nephropathie | 6o | 1,4 |
| Kongenitale nicht obstrukt. Nierenerkr. | 43 | 1,o |
| Gesamt | 4o99 | 95,7 |

Tab. 1

Eine Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz mit konservativen Methoden ist nur für solche Patienten geeignet, deren Nierenfunktion als noch relativ suffizient angesehen werden muß, die also noch über eine ausreichend große Restkapazität zur Eliminierung harnpflichtiger Substanzen verfügen und bei denen es noch nicht zu größeren Elektrolytverschiebungen gekommen ist. Hierüber läßt sich mit Hilfe von Nierenfunktionsproben, Blut- und Harnuntersuchungen und gegebenenfalls Nierenpunktionen

Aufschluß gewinnen. Die konservative Behandlung sieht für diese Fälle in erster Linie diätetische Maßnahmen vor, wie z. B. die Beschränkung der Eiweißzufuhr, ausreichende, jedoch wiederum auch keine übermäßige Wasserzufuhr und die Einhaltung einer ausgewogenen Na- bzw. K - Bilanz.

Läßt sich die chronische Niereninsuffizienz in der erwähnten Weise jedoch nicht mehr kompensieren, muß in dafür geeigneten Fällen der Versuch unternommen werden, die ausgefallene Nierenfunktion durch die Anwendung der Dialyse zu ersetzen. Die Vorteile der Peritonealdialyse bestehen darin, daß sie in jeder Klinik ohne besonderen apparativen oder personellen Aufwand durchführbar ist, als ihr Nachteil muß dagegen gelten, daß wegen der erhöhten Infektionsgefahr nur die kurzfristige Anwendung zur Überbrückung akuter urämischer Zustände in Frage kommt, ganz abgesehen davon, daß sie für einen Einsatz außerhalb einer Klinik ohnehin nicht geeignet ist.

Zur Behandlung der terminalen Niereninsuffizienz empfiehlt sich die Anwendung der Hämodialyse, der sich der Patient je nach Ausmaß seiner Krankheit zwischen ein- und dreimal wöchentlich unterziehen muß.

Pro 1 Million Einwohner und Jahr wurde eine Anzahl von etwa 43 bis 75 Patienten ( 72 ) errechnet, die in ein Dauerdialyse - Programm aufgenommen werden müßten. Bei einer Einwohnerzahl von 61.500.000 würde das für die BRD bedeuten, daß in jedem Jahr 4.000 neue Patienten zusätzlich dauerdialysiert werden müßten ( 72 ). Insgesamt existieren jedoch nur ca. 300 Dialyseplätze, die weder dem gegenwartigen noch für die kommenden Jahre zu erwartenden Bedarf gerecht werden können.

Einen Ausweg aus diesem Engpaß könnte unter Umständen eine Anwendung der Hämodialyse in größerem Maße außerhalb der Klinik als sogenannte Heimdialyse bedeuten, zumal dem Patienten der Weg zu einer Hämodialysestation erspart wird, eine volle Rehabilitation erreicht werden kann und die betreffende Klinik über wieder frei werdende Kapazitaten zur Behandlung anderer Patienten verfügen könnte.

Voraussetzung für die Behandlung eines Patienten durch die Heimdialyse wäre allerdings, daß nicht nur die apparativen und finanziellen Bedingungen erfüllt sind, sondern der Kranke und seine ihn betreuenden Angehörigen ein Mindestmaß an Intelligenz und Verantwortungsbewußtsein bieten müßten.

II. Die Nierentransplantation bei Stoffwechselgesunden

Die einzige Möglichkeit zur kausalen Therapie der chronischen Niereninsuffizienz besteht darin, die funktionsuntüchtigen Nieren durch ein Transplantat zu ersetzen.

Wollte man freilich diesen Weg in all jenen Fällen beschreiten, die dafür überhaupt in Frage kamen und bislang einzig und allein auf die Dauerdialyse angewiesen sind, so müßten in der BRD pro Jahr 9oo Transplantationen vorgenommen werden ( 72 ). Bis zum 1.1o.197o wurden in der Bundesrepublik insgesamt jedoch nur 249 Nieren bei 232 Empfängern verpflanzt ( 72 ).

Der Bedarf an Spenderorganen wird durch die Nieren lebender oder verstorbener Personen gedeckt. Gerade die letztgenannte Gruppe hat während der vergangenen Jahre für die Nierentransplantationen eine ständig größer werdende Bedeutung erlangt.

Bezogen auf die Anzahl der Transplantationen pro Kalenderjahr stieg der Anteil der verwendeten Leichennieren von 13,o % im Jahre 1961 auf einen Prozentsatz von 69,7 % im Jahre 197o ( 61 ). ( Siehe Tab. 2 ). Legt man den Berechnungen die Zahl sämtlicher bisher durchgeführter Nierentransplantationen zugrunde, so ergibt sich noch immer ein Anteil von

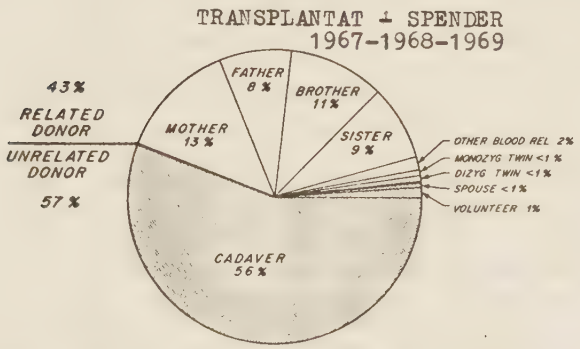
55,7 %, der durch die Verwendung von Leichennieren gedeckt wird ( 6o;8 ). In Kanada wurden sogar in 92,5 % aller Nierentransplantationen Leichennieren verwendet ( 59 ), ( siehe Abb. 1 ). Für die Bundesrepublik, auf deren Straßen sich allein im Jahre 1967 17.o84 Verkehrsunfälle mit tödlichem Ausgang ereigneten, würde das bedeuten, daß bei einem Anteil der Schädelverletzten von 57,59 % nahezu der gesamte Bedarf an Spendernieren gedeckt werden könnte, selbst wenn nur 5 % der Unfalltoten als Spender in Frage kämen.

| Jahr und Anzahl der Transpl. | Geschw. | Eltern | Verst. nicht Verw. | Monoz. Zwillinge | Dizyg. |
|---|---|---|---|---|---|
| 196o | | | | | |
| 23 Transpl. | 13,o | 3o,4 | 3o,4 | 13,o | --- |
| 1961 | | | | | |
| 23 Transpl. | 21,7 | 8,7 | 13,o | 21,7 | --- |
| 1962 | | | | | |
| 44 Transpl. | 11,7 | 22,7 | 36,4 | 13,6 | --- |
| 1963 | | | | | |
| 213 Transpl. | 17,8 | 27,7 | 31,5 | 2,3 | 2,3 |
| 1964 | | | | | |
| 339 Transpl. | 14,7 | 29,2 | 42,2 | -,9 | -,9 |
| 1965 | | | | | |
| 421 Transpl. | 12,1 | 26,1 | 5o,6 | -,7 | -,5 |
| 1966 | | | | | |
| 494 Transpl. | 17,8 | 24,7 | 5o,2 | -,6 | -,4 |
| 1967 | | | | | |
| 665 Transpl. | 2o,2 | 22,3 | 51,9 | -,5 | -,5 |
| 1968 | | | | | |
| 91o Transpl. | 19,1 | 19,5 | 57,3 | -,5 | -,4 |
| 1969 | | | | | |
| 977 Transpl. | 18,4 | 17,5 | 61,2 | -,3 | -,1 |
| 197o | | | | | |
| 399 Transpl. | 15,3 | 13,8 | 69,7 | -,3 | --- |

x) Gesamtzahl bis zum 1.1.71 noch nicht vollständig

Tab. 2

Dieser Feststellung wird auch dadurch nicht widersprochen, daß die Nieren von Verstorbenen angeblich in nur 2 % für eine Verpflanzung geeignet wären, da sich dieser von Bessert u. Mitarb. angegebene




GESCHÄTZTE TRANSPLANTATÜBERLEBENSZEIT NACH 1 Jahr
1968 - 1969

| SPENDER | PROZENT | STANDARD IRRTUM |
|---|---|---|
| Monozygote Zwillinge | 100 | 0 |
| Dizygote Zwillinge | 79 | 3 |
| Eltern | 77 | 3 |
| Andere Blutverwandte | 88 | 7 |
| Leichen | 52 | 2 |
| Nichtverwandte Lebenspender | 48 | 11 |

**Abb. 1**

Prozentsatz auf die Zahl aller Todesfälle überhaupt bezieht ( 8o ).

Die Auswahl des für eine Nierentransplantation in Frage kommenden Spenders geschieht heute unter

folgenden Gesichtspunkten, die - mit Einschränkungen - als allgemein verbindlich angesehen werden dürfen:

Der Spender sollte nicht älter als 5o Jahre sein, er darf nicht an Diabetes, Arteriosklerose oder Tumoren - mit Ausnahme von Gehirntumoren - leiden ( 32 ), weiterhin dürfen keine Nierenerkrankungen, chronische Hypertonie oder Hepatitis bestehen ( 72 ). Hinsichtlich des Lebensalters wird die Grenze freilich nicht so eng gezogen, da es hierbei mehr auf das physiologische Alter ankommt ( 8o ) und auch die Nieren von 65 - jährigen Spendern mit Erfolg verwendet worden sind ( 71 ), ( siehe Tab. 3 ).

Tabelle 5. KRITERIEN ZUR AUSWAHL VON VERSTORBENEN NIERENSPENDERN

A l l g e m e i n e  K r i t e r i e n

1. Alter: ca. 5o Jahre
2. Keine Nierenerkrankung
3. Keine allgemeine Arteriosklerose
4. Keine chronische Hypertonie
5. Keine Allgemeininfektion
6. Keine Hepatitis
7. Keine malignen Tumoren ( ausgenommen Tumoren des ZNS ) oder Systemerkrankung
8. Kein protahierter Schock ( Urinvolumen ca. 3o ml/Std. )

S p e z i e l l e  K r i t e r i e n

1. Übereinstimmung der Blutgruppen nach dem ABO - System
2. Histokompatibilität ( HL - Antigene )
3. Direkte Kreuzprobe ( cross - match ) negativ

Tab. 3

Seit der Gründung verschiedener internationaler Organisationen zum Zwecke des Organaustausches gewann das Problem der Organkonservierung immer mehr an Bedeutung. Ausgehend von der Uberlegung, daß die sogenannte warme Ischämiezeit - Zeit vom Eintritt des Todes bis zur Entnahme und Unterkühlung des Organs ( 72 ) - so kurz wie möglich sein und 35 Min. nicht überschreiten sollte ( 32 ), wurden Methoden entwickelt, die im Prinzip darauf beruhen, durch Erzeugung einer Hypothermie den Sauerstoffverbrauch der Nierenzelle zu senken. So finden in der Klinik neben der Perfusions - und Schwerkraftperfusionsunterkühlung Methoden Verwendung, mit denen unter Zuhilfenahme spezieller Perfusionslösungen die Konservierungszeiten von 24 bis auf 3o Stunden und-im Tierversuch- sogar auf einen Zeitraum von 8 Tagen ausgedehnt werden konnten ( 72; 8o ).

Die Auswahl des Empfängers für ein Nierentransplantat geschieht im allgemeinen unter den folgenden Gesichtspunkten: der in Frage kommende Patient sollte nicht an einer der verschiedenen Systemkrankheiten, malignen Tumoren oder etwa einem Diabetes mellitus leiden ( 6,21,24,57,72,8o ) und der Altersgruppe der 15 - bis 5o - jährigen

angehören ( 52,71 ). Es sind allerdings sowohl bei Neugeborenen wie auch bei Kleinkindern schon Transplantationen versucht worden.

Unter der Steroidtherapie konnten in den meisten Fällen jugendlicher Organempfänger ein Sistieren des Wachstums, Cushing - ähnliche Erscheinungen mit entsprechenden psychologischen Folgen, Spontanfrakturen, septische Nekrosen des Femurkopfes und andere Komplikationen beobachtet werden.

Statistische Erhebungen zeigen für das Jahr 1970 einen Verteilungsgipfel der Nierentransplantationen, der für die Gruppe der 20- bis 30jährigen bei ca. 29 % liegt ( 63 ). Zu den weiteren Vorbedingungen zur Auswahl eines Empfängers gehören die terminale Niereninsuffizienz, eine gewisse Intelligenz und ein relativ stabiler psychischer und soziologischer Hintergrund ( 41,6,71 ). Suizidale Absichten infolge der häufig lang andauernden Dialysebehandlung kommen nicht selten vor ( 72 ).

Nierentransplantationen wie auch alle übrigen Organtransplantationen wären heutzutage ohne die Untersuchungen auf Gewebeverträglichkeit von Spender und Empfänger undenkbar. Hiezu stehen außer der üblichen Testung im Rahmen des ABO - Systems weitere vier

Methoden zum Nachweis der Human Leucocyte Antigen oder Histocompatibility Locus A ( = HLA ) zur Verfügung ( 3o ): 1. Der Leukozyten - Agglutinationstest, 2. der Lymphozyto - Toxizitätstest, 3. die Thrombozyten - KBR und 4. die gemischte Lymphozytenkultur ( mixed lymphocyte culture = MLC - Test ). Unter den erwähnten Antigenen versteht man speziesspezifische Oberflächenstrukturen auf der Membran kernhaltiger Zellen und Thrombozyten ( 3o ). Die für die genannten Untersuchungen erforderlichen, Isoimmunantikörper enthaltenden Seren finden sich im Blut Schwangerer, Mütter, polytransfundierter Patienten, Transplantatempfanger, mit Leukozyten freiwillig immunisierter Spender und teilweise auch bei gegen humane Leukozyten immunisierten Menschenaffen ( 3o ).

In Zukunft wird es vielleicht auch möglich sein, diese Testseren in vitro zu produzieren. Aus dem bisher Gesagten ergibt sich freilich auch die umgekehrte Schlußfolgerung, daß es äußerst schwierig sein dürfte, für einen niereninsuffizienten, in seinem früheren Leben haufig transfundierten Patienten ein geeignetes Spenderorgan mit hoher Gewebsvertraglichkeit zu finden ( 32 ). Die vier Kompatibilitäts-Klassen A,B,C und D sagen etwas über den Grad der Gewebeverträglichkeit aus, wobei A gleichbedeutend

ist mit Identität der Gewebsantigene, D dagegen die geringste Übereinstimmung darstellt. A - Kompatebilität findet sich in der unausgewählten, nicht verwandten Bevölkerung mit einer Häufigkeit von 1 : 32.000 ( 3o, 8o ).

Der Prozentsatz der in 3 oder 4 Antigenen nicht übereinstimmenden Transplantationen beträgt im Rahmen von Eurotransplant ca. 5o %, wenn auch in den letzten Jahren insgesamt eine Abnahme der nachgewiesenen Gewebsunverträglichkeiten beobachtet werden konnte, nicht zuletzt auf Grund der standardisierten Suchmethoden der 23 Eurotransplant angeschlossenen Transplantationszentren ( 32 ). Die gelegentlich beobachteten schweren Abstoßungskrisen bei scheinbar übereinstimmender Antigenstruktur sind wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß es bisher noch nicht möglich ist, sämtliche bei Transplantationen eine Rolle spielenden Antigene mit den gegenwärtig angewandten Tests zu erfassen. Abgesehen von einer möglichst weitgehenden Gewebeverträglichkeit ist der Erfolg einer Transplantation vor allem auch von einer wirkungsvollen immunosuppressiven Therapie abhängig, die in erster Linie auf der Anwendung von Azathioprin ( = Imuran, Imurel, Imurek ) und Prednison beruht ( 41,72,8o ). Diese Medikamente

wurden gelegentlich sogar über die Art. renalis direkt in das Transplantat infundiert ( 52 ). Weitere Maßnahmen wie die Gabe von Actinomycin - C oder - D, Röntgenherd - bzw. Ganzkörperbestrahlung, als deren Nebenwirkung Knochenmarkaplasien beobachtet wurden ( 24 ), 6 - Mercaptopurin oder Cyclophosphamid sind heute verlassen worden oder nurmehr der Beherrschung von Abstoßungskrisen vorbehalten ( 41, 72,80,21 ). Die in die Wirksamkeit des Antilymphozytenglobulins ( ALG ) gesetzten Hoffnungen haben durch entsprechende klinische Erfolge bisher nicht bestätigt werden können. Trotz Verzicht auf die Anwendung von ALG waren Belzers Ergebnisse nicht schlechter als bei entsprechenden mit ALG behandelten Vergleichsgruppen ( 80 ). Demgegenüber berichtet jedoch Marchioro von hervorragenden Erfolgen bei Patienten, die ihre Transplantate von blutsverwandten Lebendspendern empfingen und zusätzlich zur üblichen Therapie mit ALG behandelt wurden bei gleichzeitiger Reduzierung der Prednison - Gaben ( 52 ).

Die Schwierigkeiten in der Beurteilung der Wirksamkeit von ALG bestehen darin, daß in den Fällen, in denen es zur Unterdrückung von Abstoßungskrisen nach Organverpflanzungen eingesetzt wurde, nicht auf die gleichzeitige Verabreichung der üblichen

Immunosuppressiva verzichtet wurde. Bislang ist deshalb eine Aussage über den eindeutig positiven Effekt von ALG nur auf Grund der tierexperimentellen Ergebnisse möglich, wenn auch betont werden muß, daß vergleichende Gegenüberstellungen von Nieren- bzw. Herzempfängern den Patientengruppen eine deutlich höhere mittlere Überlebenszeit einräumen, die zusätzlich mit ALG behandelt wurden ( 15 ).

Wie bei allen heterologen Proteinen so ist auch unter der Gabe von ALG mit allergischen Reaktionen zu rechnen, nach längerer Zufuhr erhöht sich außerdem die Gefahr des Auftretens von Lymphomen ( 80 ).

Die bekannten Komplikationen der Steroidtherapie wie beispielsweise die Manifestierung oder Verschlimmerung eines Diabetes mellitus können bei gleichzeitiger Gabe von Imuran sogar noch verstärkt werden ( 6,14,16,24,45,71 ).

Untersucht man an Hand der Veröffentlichungen des Human Kidney Transplant Registry die Angaben über die verschiedenen Überlebenszeiten, womit immer die der Transplantate gemeint ist ( 8 ), so ergibt sich beim Vergleich des 8. mit dem 7. Report eine deutliche statistische Verbesserung nur für die Gruppe

der Leichennieren - Empfänger hinsichtlich der 1 - Jahres - Überlebenszeit. Diese betrug bis zum 1.1.1970 52 % gegenüber 42 % ein Jahr zuvor, wohingegen in dieser Gruppe die 2 - Jahres - Überlebenszeit nur um 1 % auf 41 % angehoben werden konnte. Die durchschnittliche Überlebenszeit für Nieren von verwandten Lebendspendern beträgt für 1 Jahr 78 %, für 2 Jahre 75 %, an einzelnen Zentren und bei A - bzw. B - Kompatibilität selbst für Leichennieren bis zu 100 % ( 80,8,1 ), ( siehe Abb. 2 ).

Transplantat - Überlebenszeiten von Nieren nichtverwandter Verstorbener. Der Standardirrtum der Überlebenszeit beträgt bis zum 4. Jahr für jede Kurve 4 % oder weniger.

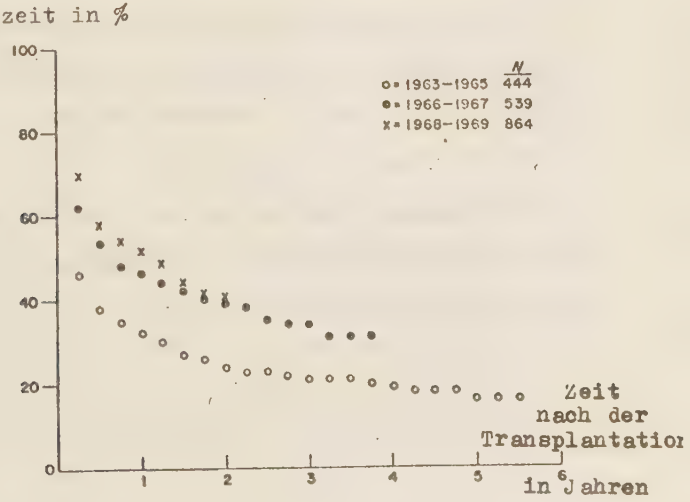



Abb. 2

Die genannten Resultate sind um so erstaunlicher, wenn man bedenkt, daß noch vor 1966 nur 27 % der transplantierten Leichennieren nach 1 Jahr funktionierten, nach 2 Jahren sogar nur noch 2o %. Die University of Colorado Medical Center berichtete 1969 von Uberlebenszeiten zwischen 4 1/2 und 6 Jahren für die Gruppe der Nierenempfänger von verwandten Lebendspendern, während die Ergebnisse in der Gruppe der Leichennieren - Empfänger noch einigermaßen enttauschend waren ( 52 ). Die langsten Uberlebenszeiten weisen unter den Empfängern von Lebendnieren verständlicherweise die monozygoten Zwillinge auf, die nach dem Stand vom 15.3.1965 bereits zwischen 7 und 9 Jahren mit der vom gesunden Zwilling auf sie übertragenen Niere lebten. Ahnlich erfreulich sind auch die Resultate für die Gruppe der dizygoten Zwillinge, bei denen Uberlebenszeiten bis zu 6 1/2 Jahren erzielt wurden ( 41,57 ).

Als Todesursachen kommen bei den Nierenempfängern vor allem die in der unten abgebildeten Tabelle genannten Komplikationen in Frage ( 6 ), ( siehe Tab. 4 ).

| Fall Nr.: | Todesursache | Cer bei Tod |
|---|---|---|
| 1 | Steroidulcusblutung | 2 ml/min |
| 2 | Perintonitis | Nephrektomie |
| 4 | Pseudononassepsis | 2o ml/min |
| 6 | Herztamponade | Nephrektomie |
| 7 | Ruptur eines Mykot. - Aneurysmas | Nephrektomie |
| 8 | Kammerflimmern | 2o ml/min |
| 14 | Pankreasnekrose | 3o ml/min |
| 15 | Ulcusperforation | 8o ml/min |
| 17 | Staphylokokkensepsis | 4o ml/min |

Tab.4

Während noch im März 1965 der Gesamtstand der Nierentransplantationen mit nur 672 angegeben wird ( 41 ), betrug die Anzahl der Transplantationen bis zum 1.1.1968 1.741 ( 52 ) und bis zum 1.1.1969 bereits 2.347 ( 1 ). Ein Jahr später ( 1.1.197o ) sind schon 3.645 ( 8 ) und bis zum 1.3.1971 insgesamt 5.5oo ( 6o ) bzw. 5.826 ( 66 ) Nieren transplantiert worden. Das größte Verdienst hieran kommt den Tansplantationszentren der USA zu, in denen allein schon 3.451 Nierentransplantationen vorgenommen wurden; von den restlichen Transplantationen entfallen 475 auf Kanada und 1.574 auf andere Länder ( 59 ).

Nach dem Report on Renal Transplantation in Europe nahmen sich die Erfolge der europäischen Zentren bis zum 31.3.1968 mit 478 Nierentransplantationen ( 19 ) noch relativ bescheiden aus, wenn man berücksichtigt, daß die ersten derartigen Operationen bereits neun Jahre vorher ( 72 ) ausgeführt wurden. Nach Röhl ( 72 ), der für den Zeitraum 1968/69 von insgesamt 442 europäischen Transplantationen spricht, waren bis zum 31.8.1969 von diesen Transplantaten noch 319 funktionsfähig. Inzwischen haben diese Zahlen allerdings nur noch historische Bedeutung; denn seit durch die Gründung von Eurotransplant, Scandiatransplant, Swiss Transplant und France Transplant eine intensive Zusammenarbeit zwischen den einzelnen europäischen Transplantationszentren möglich geworden ist, konnten für einen in Frage kommenden Spender eher ein geeigneter Empfänger gefunden und somit die Gesamtzahl der Nierentransplantationen in Europa entscheidend erhöht werden.

III. Die Nierentransplantation bei Diabetikern

1. Die Nierentransplantation bei Stoffwechselkranken

Vor dem Hintergrund der im vorangegangenen erwähnten großen Erfolge auf dem Sektor der Nierentransplantationen bei Stoffwechselgesunden, tauchte verständlicherweise bald die Frage auf, ob ähnlich

gute Ergebnisse auch bei solchen niereninsuffizienten Patienten würden erzielt werden können, die entweder an einer Stoffwechselkrankheit, wie z. B. Diabetes mellitus litten oder aber auf Grund irgendwelcher anderer Kriterien aus dem Kreis der potentiellen Nierenempfänger von vornherein ausgeschlossen worden wären. Von großer Bedeutung müßte auch die Beantwortung der Frage sein, ob die als Ursache der Niereninsuffizienz anzusehende Grundkrankheit nach einem gewissen Zeitraum auch das Transplantat in Mitleidenschaft zieht, oder aber ob gerade der umgekehrte Fall eintritt, nämlich die transplantierte Niere ihrerseits die Stoffwechselkrankheit günstig beeinflussen würde. Durch die gleichzeitige Verpflanzung eines gesunden Pankreas wie auch einer voll funktionstüchtigen Niere bestünde eventuell sogar die Möglichkeit, bei einem Diabetiker nicht nur die Niereninsuffizienz zu beseitigen, sondern auch die Stoffwechselsituation entscheidend zu verbessern.

Um auf diese Fragen eine Antwort zu erhalten, wurde es erforderlich, die bislang für Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Tuberkulose oder eine der verschiedenen Systemerkrankungen geltenden Kontraindikationen neu zu überdenken. Es ist also nicht verwunderlich, daß sich in jüngster Zeit ein allmählicher Wandel der Auffassungen zu diesem Thema abzeich-

net ( 80,24 ). Inzwischen wurden von Hume bereits an Tuberkulose - Patienten Nierentransplantationen unter tuberkulostatischer Behandlung vorgenommen ( 72 ). Ebenso wurden, mit unterschiedlichem Erfolg, bis zum März 1971 bereits bei 12 an L.E. erkrankten Patienten Nieren verpflanzt ( siehe Tab. 5 ).

Nierentransplantationen bei Patienten mit Lupus Erythematodes

12 Empfänger, 6 Männer, 6 Frauen
Lebensalter: 17 bis 49 Jahre, mittleres Lebensalter: 26,5 Jahre

7 Transplantate von verwandten Lebendspendern, davon waren:

3 voll funktionstüchtig während eines Beobachtungszeitraums von 6 Monaten bis zu 2 Jahren, weitere
4 Transplantationen schlugen fehl, die Transplantatüberlebenszeit betrug im einzelnen:
7 Tage, 21 Tage, 45 Tage, 6 Monate.

5 Leichennierentransplantate, davon waren:

2 voll funktionstüchtig während eines Beobachtungszeitraums von mehr als 2 Jahren, weitere
3 Transplantationen schlugen fehl, die Ursachen für das Scheitern waren im einzelnen:

Funktionsuntüchtigkeit des Transplantates ( 40 Tage )x, technische Schwierigkeiten ( 51 Tage ), Abstoßungsvorgänge ( 63 Tage ).

x) In Klammern die Transplantatüberlebenszeit

Tab. 5

2.Gefäßveränderungen bei Diabetikern

Durch welche Folgeerscheinungen ihrer Grundkrankheit sind nun Patienten, die seit Jahren an Diabetes mellitus leiden, insbesondere gefährdet? Entgegen früheren Ansichten, nach denen die diabetischen Nephropathien und unter diesen wiederum die Glomerulosklerose überwiegend den Ausgang des Leidens bestimmten und der Großteil der Patienten demzufolge in der Urämie ad exitum kämen ( 29 ), machen seit etwa 1944 die Gefäßkrankheiten mit mehr als 7o % die Haupttodesursachen aus ( 13 ), ( siehe Tab. 6 ).

| Tod infolge | Naunyn-Ära 1897-1914 | Banting-Ära 1926-1929 | Best-Ära 1944-1951 |
|---|---|---|---|
| Koma | 63,8 % | 1o,8 % | 1,8 % |
| Gefäßkrankheit | 17,5 % | 49,7 % | 7o,6 % |
| Infektionskrankh. | 7,4 % | 15,8 % | 6,6 % |
| Tbk. | 4,9 % | 5,3 % | 1,9 % |
| Krebs | 1,5 % | 8,6 % | 9,2 % |
| Andere Ursachen | 4,9 % | 9,8 % | 9,7 % |

Tab. 6

Hier gilt das besondere Interesse wiederum der Arteriolosklerose, die, abhängig von Alter und Geschlecht, bei Diabetikern weitaus häufiger - nämlich in ca. 63 % der Fälle - gefunden wird als in der übrigen Bevölkerung und von der darüber hinaus auch die efferenten Nierenarteriolen befallen werden, was als für den Diabetes spezifisches Kriterium

angesehen wird ( 11 ). Unter 12 normotensiven jugendlichen Diabetikern im Alter zwischen 13 und 23 lag nach einer Studie von R. Fisher der Prozentsatz der an Arteriolosklerose erkrankten Patienten mit 75 % sogar noch höher.

Diese Angaben dürfen jedoch sicher nicht als verbindlich angesehen werden, zumal es sich hierbei um ein relativ kleines Patienten - Kollektiv handelte ( 23 ). Welche Bedeutung der Arteriolosklerose für die Lebenserwartung der betroffenen Patienten zukommt, läßt sich schon daraus ersehen, daß in einer Untersuchung von E. T. Bell von 1128 diabetischen an Arteriolosklerose der Nieren erkrankten Patienten 84,2 % einen Blutdruck von 180/90 mmHg oder mehr aufwiesen ( 11 ).

1936 beschrieben Kimmelstiel und Wilson ein ausschließlich bei Diabetikern vorkommendes Krankheitsbild, dem pathologisch - histologisch eine interkapilläre Hyalinisierung des Glomerulum zugrunde lag. Seither haben intensive Untersuchungen gezeigt, daß in den Glomerula von Diabetikern nicht nur die von K. und W. beschriebenen nodulären, sondern auch diffuse Hyalinisierungen oder auch eine Kombination

beider Veränderungen anzutreffen sind ( 5,39,78 ). Eine noduläre Form der GS soll in seltenen Fällen sogar bei Nicht - Diabetikern beobachtet worden sein ( 25 ). Aus pathologisch - histologischer Sicht handelt es sich bei der nodulären Form der GS um eine herdförmige Ansammlung runder hyaliner Körper an den Basalmembranen der Kapillaren besonders der Glomerula, die sich mit Eosin, PAS und mit der Methode von Malory anfärben lassen. Nach Silberfärbung zeigt sich zudem eine konzentrische, schalenförmige Struktur des hyalinen Materials, das sich wahrscheinlich aus Mukopolysacchariden zusammensetzt ( 39,5 ). Die diffuse Form der GS liegt nach Bell dann vor, wenn eine Hyalinisierung der afferenten und efferenten Arteriolen gefunden wird, die interkapillären Septen diffus verdickt und hyalinisiert sind und die innere Basalmembran nicht mehr vorhanden ist ( 23, 39 ). Nicht eindeutig zu beantworten ist die Frage, welche Beziehungen zwischen den beiden hauptsächlich auftretenden Formen der GS bestehen, bzw. welche von beiden häufiger beobachtet wird. Unklarheit herrscht auch darüber, welchen Prozentsatz die GS unter den Diabetikern ausmacht; die Angaben hierüber bewegen sich daher je nach Autor zwischen 2o und 8o %.

Der überwiegende Teil der Diabetiker verstirbt an den Folgen vaskulärer Erkrankungen, die auch als Ursache der Nephropathien anzusehen sind. In den Jahren 1950/55 erlagen nach einer Untersuchung von Joslin von 4376 Diabetikern nahezu 10 % einem Nierenleiden ( 78 ). Bei einer geschätzten Anzahl von etwas mehr als einer Million Diabetiker in Deutschland ( 13 ) würde das bedeuten, daß von diesen ungefähr 100.000 eines Tages durch ein Nierenleiden zugrunde gehen werden. Der Anteil der Diabetiker an der Gesamtbevölkerung der USA wird derzeit auf 2,5 - 3 % bzw. ca. 5 Mil. Einwohner geschätzt ( 36, 33,37 ).

Über die Pathogenese der diabetischen Mikroangiopathie herrscht bis heute noch keine Klarheit. Verschiedene Entstehungsmechanismen werden diskutiert, deren Richtigkeit im einzelnen jedoch noch in keinem Fall bewiesen worden ist. Gegen eine genetische Entstehungsursache des Auftretens einer GS spricht die Tatsache, daß entsprechende Befunde auch an Nieren von Individuen erhoben wurden, deren Pankreas erst infolge operativer Eingriffe oder durch toxische Prozesse seine bis dahin intakte Funktion einbüßte. Entgegen der Vermutung, daß Veränderungen im Sinne der Mikroangiopathie vor allem bei Diabetikern

mit schwer einstellbarem Stoffwechsel anzutreffen sein müßten finden sich gelegentlich gerade bei diesen Patienten keine Parameter, die ein Stoffwechselgeschehen für die Entstehung der Gefäßveranderungen verantwortlich machen könnten. Außer endokrinen Einflüssen wird in der Diskussion um die Pathogenese in letzter Zeit auch der immunopathologischen Theorie zunehmend mehr Raum gewährt. So konnten in tierexperimentellen und immunhistochemischen Untersuchungen Insulin - Antiinsulinkomplexe und Gammaglobuline in glomerulosklerotisch veränderten Nieren nachgewiesen werden. Hiermit stimmen auch die von Wehner und Anders erhobenen Befunde überein, die in den Fällen erhöhte Antikörper gegen Insulin messen konnten, in denen zuvor an Hand von Nierenbiopsien eine entsprechende Erhöhung der Mesangiumvolumina und -zellzahlen zu verzeichnen war ( 4,25 ).

Außer der üblichen Therapie, unter der die Diabetiker mit diätetischen Maßnahmen allein, der Verabreichung oraler Antidiabetika oder täglichen Insulininjektionen eingestellt werden, bieten sich in neuerer Zeit Maßnahmen an, mit denen versucht werden kann, zumindest die Folgeerscheinungen eines langdauernden Diabetes mellitus zu beeinflussen. Von

verschiedenen Kliniken, an denen bei entsprechender augenarztlicher Indikation eine Ausschaltung der Hypophyse auf chirurgischem oder strahlenmedizinischem Wege bei Diabetikern vorgenommen wurde, sollen gelegentliche Verbesserungen in der stationaren Behandlung diabetischer Mikroangiopathien bzw. Retinopathien erzielt worden sein. Möglicherweise wirkt sich die durch diesen Eingriff verbesserte Stoffwechsellage sogar auf eine bereits bestehende GS aus, wie aus Befunden von Nierenbiopsien hervorzugehen scheint, an denen im Vergleich zum praoperativen Bild eine Abnahme des Durchmessers der Basalmembranen abzulesen war.

Im Zusammenhang mit den Ausführungen über die pathologischen Veränderungen an Nieren und sonstigen Organen bei Diabetikern wurde bereits auf die zunehmende Häufigkeit der Erkrankung an Diabetes mellitus hingewiesen, wofür ein vermutlich rezessiv vererbbares und in schätzungsweise 2o % der Bevölkerung vorhandenes Gen oder möglicherweise auch andere ( 55 ) bisher noch nicht erkannte Ursachen verantwortlich gemacht werden.

Die Richtigkeit der genetischen Theorie vorausgesetzt, würden allein in den USA im Jahre 2000 von

der bis dahin auf 275 Mil. Menschen angewachsenen Bevölkerung 8 % oder mehr als 2o Mil. Menschen an Diabetes erkrankt sein ( 36 ). Selbst wenn man davon ausgeht, daß der Typ des juvenilen Diabetikers hieran nur mit ca. 5 % beteiligt sein wird ( 37 ), würde das bedeuten, daß in den Vereinigten Staaten mit 1 Mil. jugendlicher Diabetiker für das Jahr 2ooo gerechnet werden muß. Da die durchschnittliche Lebenserwartung dieses Personenkreises mit nur 55 Jahren um 17 Jahre unter der der Gesamtbevölkerung liegt ( 33 ) und die schweren Veränderungen an Nieren und Gefäßsystem schon um das 3o. Lebensjahr nachgewiesen werden konnen, ist es verständlich, daß vor diesem Hintergrund die Indikation zu einer möglicherweise lebensrettenden Nierentransplantation grundsatzlich verneint wurde, sogar in vielen Fällen diese Patienten nicht einmal in ein Hämodialyse - Programm aufgenommen wurden, wegen der hohen Morbiditäts - und Mortalitätsgefahr ( 36 ). Nach einer Veröffentlichung der European Dialysis and Transplant Association ( E.D.T.A. ) betrug die mittlere Uberlebenszeit der Diabetiker, die regelmäßig hämodialysiert wurden, im Jahre 197o nur 1o Monate ( 2 ), ( siehe Tab. 7 ).

Diabetische Glomerulopathie

| | Alter in Jahren | Geschl. | Verlauf am Leben | Verst. | Todesursachen |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. | 5o | m | 8 Mon. | - | |
| 2. | 31 | w | 6 Mon. | - | |
| 3. | 4o | w | 15 Mon. | - | |
| 4. | 59 | w | 19 Mon. | - | |
| 5. | 62 | m | - | 1 Mon. | Myokardinfarkt |
| 6. | 37 | w | - | 1o Mon. | Lungenembolie |
| 7. | 5o | m | - | 1o Mon. | Kachexie |
| 8. | 55 | m | - | 4 1/2 " | Myokardinfarkt |
| 9. | 43 | m | 8 Mon. | - | |
| 1o. | 47 | m | 8 Mon. | - | |

Mittlere Überlebenszeit 1o Mon. ( 6 - 19 )

Tab. 7

Die bei Diabetikern häufig auftretenden und oft schwer beherrschbaren Infektionen ( 13 ), die bereits angesprochenen arteriosklerotischen und kardiovaskulären Veränderungen und die Befürchtung, die Grundkrankheit könnte auch das Transplantat in Mitleidenschaft ziehen und die notwendigerweise zu verabreichenden Steroide die Einstellung des Diabetes noch schwieriger gestalten, ließen daher Transplantationen bisher als kontraindiziert erscheinen ( 18,84,73,35,26 ). Wenn im Verlauf der letzten Jahre dennoch Transplantationen auch bei Diabetikern gewagt wurden, so hatte das folgende Gründe: es kamen hierfür nur solche Patienten in Frage, die einen Zustand erreicht hatten, in dem eine weitere

konservative Behandlung für sie nicht nur keine Hilfe, sondern sogar ein höheres Risiko beeinhaltet hätte, als es mit einer solchen Operation verbunden gewesen wäre ( 36,82 ). Andererseits waren die Ergebnisse der Nierentransplantationen dermaßen ermutigend, daß in Anbetracht der hohen 1 - Jahres - Überlebenschance von 52 % nach Leichennierentransplantationen ( 8 ) der Versuch unternommen werden mußte, auch diabetischen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz durch diesen einmaligen Eingriff weitgehende Beschwerdefreiheit zu verschaffen.

Statistische Angaben über den prozentualen Anteil der Diabetiker, die wegen einer durch Glomerulosklerose ( Kimmelstiel - Wilson ) oder andere Krankheiten verursachten Niereninsuffizienz ein Nierentansplantat empfingen, sind zur Zeit noch nicht erhältlich, mit Sicherheit machen diese Fälle gegenwärtig aber noch weit weniger als 1 % aller Nierentransplantationen aus.

3. Ergebnisse und gegenwärtiger Stand der Nierentransplantation

Auf experimentelle Vorarbeiten auf dem Sektor der Nierentransplantationen soll an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden, zumal die eingangs erwähnten umfangreichen klinischen Erfahrungen mit Nieren-

transplantationen mittlerweile dazu beigetragen haben, diesen unter den zur Verfügung stehenden therapeutischen Verfahren einen festen Platz in der Humanmedizin zu sichern. Andererseits liegen für das spezielle Untersuchungsgebiet der Nierentransplantationen bei Diabetikern aus naheliegenden Gründen keinerlei tierexperimentelle Ergebnisse vor, die zum Vergleich herangezogen werden könnten, da es schlechterdings unmöglich ist, ein diabetisch gemachtes Tier so lange am Leben zu erhalten, bis sein Gesamtorganismus dem eines Menschen vergleichbar wäre, der auf Grund eines seit Jahrzehnten bestehenden Diabetes an einer in die Niereninsuffizienz führenden Glomerulosklerose erkrankt. Das zur Erzeugung eines Diabetes verwendete Alloxan bewirkt im Tierexperiment zwar auch eine Niereninsuffizienz, diese weist jedoch nicht die Gefäßveränderungen auf, die als für den Diabetes spezifisch gelten dürfen.

Das operative Vorgehen unterscheidet sich in keiner Weise von dem, das üblicherweise bei Nierentransplantationen angewendet wird und auf dessen Einzelheiten bereits weiter oben eingegangen worden ist. Gleiches läßt sich von der immunosuppressiven Therapie sagen, der allenfalls insofern eine besondere

Aufmerksamkeit geschenkt werden muß, als sie schon " normalerweise " Hyperglykämien herbeiführen kann, Patienten mit einem bereits vor der Transplantation bestehenden Diabetes mellitus hierdurch also umso mehr gefährdet werden.

Bis zum April 1971 betrug die Gesamtzahl der an Diabetikern vorgenommenen Nierentransplantationen nach einer Veröffentlichung des Organ Transplant Registry in Chicago nicht mehr als 2o ( 68 ), tatsachlich liegt diese Zahl jedoch bei mindestens 26, mit ziemlicher Sicherheit aber noch um einiges höher, da sich das Registry bei der statistischen Erfassung der Transplantationen nur auf die Mitarbeit eines Teiles, wenn auch des größten, der Transplantationszentren stützen kann. Insgesamt sind es nicht mehr als 175 Einzelorganisationen, von diesen wiederum nur 65 außerhalb der Vereinigten Staaten und Kanadas, die ihre Resultate dem Transplant Registry mitteilen ( 66 ). Aus diesen Veröffentlichungen geht hervor, daß die ersten, allerdings nur vorübergehend erfolgreichen Nierentransplantationen 1964 an zwei männlichen, 42 bzw. 5o Jahre alten Diabetikern vorgenommen wurden. Der 42 - jährige starb an den Folgen einer Sepsis, der 5o - jährige an einer intra-

kraniellen Blutung ( 67 ). Von den schon erwähnten 20 Nierenempfängern waren 16 Männer und 4 Frauen, 11 Transplantate stammten von verwandten lebenden Spendern, 9 von nicht verwandten lebenden oder verstorbenen Spendern. In Übereinstimmung mit den durch Verwendung von Organen lebender Spender erzielten höheren Erfolgsquoten ( 8 ) war die Überlebenszeit der 11 Patienten deutlich höher; bis zum 1.1.1971 waren von ihnen noch 9 mit voll funktionstüchtigem Transplantat am Leben, das Datum der Transplantation lag jeweils zwischen 1 und 18 Monaten zurück. Nur in 2 Fällen schlugen die Eingriffe fehl ( 68 ).

Nicht so günstig sieht das Ergebnis bei den 9 Leichennierenempfängern aus, von ihnen lebten bis zum Zeitpunkt der Veröffentlichung ( 22.Febr. 1971 ) nur noch 2, der eine bereits 6, der andere 4 Monate. Die Angaben über die Ursachen, die den Fällen mit vorzeitigem negativen Ausgang zugrunde lagen, lassen keine Rückschlüsse auf das Vorliegen irgendeines gemeinsamen Pathomechanismus zu, zumal das Patientenkollektiv einerseits viel zu wenig umfangreich ist, andererseits gelegentlich auch Hinweise überhaupt fehlen ( 68 ). Erstaunlicherweise befindet sich unter den beiden überlebenden Empfängern

von Leichennieren auch ein 7o - jähriger männlicher Patient, der das Durchschnittsalter der Nierenempfänger unter den Diabetikern immerhin um 32 Jahre überragt.

Selbst große Transplantationszentren in den USA, Südafrika und Australien haben auf Grund der bekannten Kontraindikationen bislang darauf verzichtet, Diabetiker in den Kreis potentieller Nierenempfanger mit einzubeziehen ( 3,73,47,74 ) und es war nicht etwa ein Mangel an genügender Erfahrung, der zu dieser Entscheidung geführt hatte ( 3,9,74 ).

Detaillierte Angaben über die erfolgreiche Transplantation einer Leichenniere auf eine Patientin mit schwerem Diabetes mellitus finden sich in einem Bericht von Wilson ( 82 ). Es handelte sich um eine schwer einstellbare Diabetikerin, deren täglicher Bedarf 8o Einheiten Insulin überschritt und an der vor über 2 Jahren ( gerechnet von Febr. 1971 ) eine Transplantation vorgenommen wurde. Der daraufhin rasch eintretende Erfolg war überaus eindrucksvoll: die täglich zu applizierende Insulindosis konnte auf 3o Einheiten reduziert werden, und ebenso war eine deutliche Besserung ihrer Kopfschmerzen

und anderer mit Erkrankungen des Gefäßsystems in Zusammenhang stehender Beschwerden zu verzeichnen. Es kam nur zu ein oder zwei sehr leicht verlaufenden Abstoßungskrisen, die gut zu beherrschen waren.

Über einen ähnlich erfolgreich verlaufenden Fall berichtet Belzer vom Medical Center der Universität Kalifornien, wo man zwar schon insgesamt 300 Nierentransplantationen, jedoch nur eine einzige bei einem diabetischen Patienten vorgenommen hat ( 12 ). Die Empfängerin war eine 26 Jahre alte juvenile Diabetikerin; sie hatte bereits in einem anderen Krankenhaus eine Leichenniere empfangen, die etwa 2 Jahre zufriedenstellend gearbeitet hatte, bis sie wegen chronischer Abstoßungsvorgänge entfernt werden mußte. Unmittelbar daran anschließend empfing sie von ihrer Mutter eine Niere, die im Februar 1971 bereits seit einem Jahr normal funktionierte.

Die meisten Erfahrungen auf dem Gebiet der Nierentransplantationen bei Diabetikern haben Lillehei und Mitarbeiter von der Universität Minnesota. In 11 von insgesamt 275 Fällen war der Nierenempfänger ein Diabetiker ( 58 ). Weitere 5 Transplantationen bei Diabetikern werden von Monaco ( 53 ) und 2 von

Merrill ( 52 ) gemeldet. An der Universitat Stanford schlug der einzige Versuch fehl, einer Diabetikerin, die an einer chronischen Glomerulonephritis litt, eine Niere zu übertragen ( 7o ). In den 12 bis zur Transplantation vergehenden Monaten unterzog sich die Patientin regelmäßig der Hämodialyse, entwickelte jedoch unglücklicherweise eine Hepatitis und zirkulierende Antikörper gegen alle zur Verfügung stehenden Spender, so daß die schließlich transplantierte Leichenniere in einer hyperakuten Abstossungskrise zugrunde ging.

Keinen Unterschied in dem postoperativen Verlauf der diabetischen Nierenempfänger gegenüber anderen Patienten konnte Stevens von der Universität Utah erkennen ( 76 ). Dort wurden auf 3 Diabetiker Nieren mit dem gleichen Erfolg übertragen, wie er bei vorangegangenen Transplantationen bei Nichtdiabetikern hatte beobachtet werden können.

In Europa, wo vor allem auch durch die in den letzten Jahren intensivierte Zusammenarbeit auf internationaler Ebene zunehmend mehr Nierentransplantationen vorgenommen werden, ist man hinsichtlich der Aufnahme von Diabetikern in die Transplantationspro-

gramme noch zurückhaltender. Lediglich am Hôpital Necker in Paris wurde unter Leitung von Hamburger ( 38 ) an einem jungen Patienten mit einem Diabetes leichterer Natur eine Nierentransplantation vorgenommen; der histologische Befund der resezierten Niere ergab eine chronische Glomerulonephritis, jedenfalls allem Anschein nach keine auf das Grundleiden zurückführende Nierenerkrankung. Schwierigkeiten tauchten nur durch eine Hyperglykämie als Folge der notwendigerweise verabreichten Steroide und eine gut beherrschbare Staphylokoccusinfektion auf.

Von einer weiteren außerordentlich erfolgreich verlaufenden Transplantation bei einer jungen Diabetikerin berichtet Thiel vom Bürgerspital Basel ( 77 ). Bei dieser Patientin war ein schwerer Diabetes im voraus bekannt, entwickelte sich also nicht erst unter der auf die Transplantation folgenden immunosuppressiven Therapie. Der Eingriff erfolgte bereits im Juni 1968, und auch nach mehr als 3 - jährigem Verlauf konnten keine Zeichen einer Abstoßungsreaktion oder der Entwicklung einer diabetischen Glomerulosklerose auf der transplantierten Niere klinisch beobachtet oder histologisch nachgewiesen werden.

Weder aus den skandinavischen noch aus anderen im allgemeinen recht transplantationsfreudigen westeuropäischen Ländern liegen Meldungen über Nierentransplantationen bei Diabetikern vor ( 2o,18,49, 54,17,79,48,46 ). Keine Ausnahme macht hierbei die Bundesrepublik ( 83,69,84,81 ), wo die Gesamtzahl aller Nierentransplantationen ohnehin nicht höher liegt als bei einzelnen ausländischen, nicht nur amerikanischen Zentren ( 72 ).

Welche pathologisch - histologischen Befunde konnten nun an den Nieren der Patienten erhoben werden, die ein Nierentransplantat empfingen?

Mit Ausnahme von nur 3 Patienten litten alle anderen 23 an einer histologisch nachgewiesenen diabetischen Glomerulosklerose. Bei zweien dieser drei Patienten handelte es sich dagegen um eine offensichtlich nicht mit der Grundkrankheit in Zusammenhang stehende chronische Glomerulonephritis ( 38, 7o ). Die primäre Nierenerkrankung in dem von Belzer berichteten Fall ( 12 ) ist nicht bekannt, da die erste Transplantation in einem auswärtigen Krankenhaus stattgefunden hatte. Diese erste transplantierte Niere, die nach etwa 2 Jahren durch ein

zweites Transplantat ersetzt werden mußte, zeigte keinerlei Anzeichen einer GS.

Unter diesen 26 Patienten macht der Anteil der an einer diabetischen Glomerulosklerose Erkrankten mehr als 88 % aus; dieses Ergebnis steht damit in voller Übereinstimmung mit den von Thomsen ( 78 ) veröffentlichten Angaben verschiedener Autoren über die Häufigkeit glomerulärer Veränderungen bei Diabetikern, was insofern nicht verwundert, als es sich in beiden Fällen um Untersuchungen an niereninsuffizienten Patienten handelte, bei den Transplantatempfängern sogar um solche mit terminaler Niereninsuffizienz.

## IV. Die kombinierte Nieren-und Pankreastransplantation

### 1. Die Pankreastransplantation im Tierexperiment

Will man Transplantationen bei Diabetikern grundsätzlich bejahen, so ergibt sich zwangsläufig auch die Frage nach der Indikation zur Verpflanzung des Pankreas, gegebenenfalls auch in Kombination mit der gleichzeitigen Transplantation einer Niere.

Nach dem 1890 durch Versuche von Mering und Minkowski die Bedeutung des Pankreas für die Entstehung des Diabetes mellitus gesichert war, wurde schon 2 Jahre später von Hedon die erste Autotransplanta-

tion an einem Hund vorgenommen. Strenggenommen handelte es sich hierbei jedoch um keine echte Transplantation, vielmehr um eine Verschiebung des Pankreas aus seiner ursprünglichen Lage in eine subkutante Position unter Belassung der natürlichen Gefäßversorgung. Der Begriff Transplantation mag jedoch insofern gestattet sein, als im Verlaufe dieses Experiments die abdominelle Blutversorgung zu dem Zeitpunkt unterbunden wurde, als aus dem umgebenden Gewebe neue Gefäße eingesproßt waren. Hierdurch konnte ein weiterhin normales Funktionieren des Organs bei entsprechend guten Stoffwechselverhältnissen gewährleistet werden ( 33 ). Ein im Prinzip identisches Verfahren fand seine Anwendung auch in Experimenten von Ivy und Farrell bei der Autotransplantation des Proc. uncinatus des Kaninchen - Pankreas ( 36 ). 1935 implantierte Selle Teile eines zuvor bis zu sieben Tagen in vitro konservierten Kaninchen - Pankreas in eine axillär oder inguinal gelegene subkutane Tasche pankreatektomierter Hunde. Diesen Experimenten war jedoch keinerlei Erfolg beschieden ( 36,33 ). Verschiedene andere Autoren experimentierten mit Aufbereitungen von Pankreasgewebe, das intraperitoneal ( 50 ), in die Augenkammer oder Testes durch Alloxan diabetisch gemachter Tiere appliziert wurde. Es konnte in diesen Fällen ei-

ne vorübergehende Normoglykämie erreicht werden, die jedoch recht bald wieder hyperglykämischen Werten weichen mußte ( 36 ). Diese Versuche dienten jedoch eher dazu, die Bedeutung des inkretorischen Pankreasanteils für den Zuckerstoffwechsel zu bestätigen, als daß sie wesentliche Fortschritte auf dem Sektor der Transplantationen mit sich gebracht hätten.

Eines der Hauptprobleme bei jeder Art von Transplantation besteht darin, das Spenderorgan über unterschiedlich lange Zeiträume zu konservieren und funktionstüchtig zu erhalten. Die Methoden zur Konservierung des Pankreas bzw. des pankreatiko - duodenalen Segmentes unterscheiden sich sowohl im Tierversuch wie in der Humanmedizin heutzutage im allgemeinen nidt von denen, die im Bereich der Nierentransplantation angewandt werden. Es wurden allerdings einige zusätzliche Maßnahmen getroffen, von denen man sich einen günstigen Einfluß auf die so sehr gefürchtete Pankreatitis versprach. Hierzu gehören beispielsweise die präoperative Infusion von Trasylol und Heparin in den Organismus des Spendertieres und erneute lokale Perfusionen mit einem Gemisch von Dextran, Trasylol und Complamin ( 7,33 ) unmittelbar nach der

Resektion des Pankreas. Zumindest die Wirksamkeit des Trasylol auf die Verhütung von Pankreatitiden ist allerdings äußerst umstritten.

Die besten Ergebnisse hinsichtlich der Erhaltung der Funktionstüchtigkeit und nicht nur der Überlebenszeit wurden bisher dadurch erzielt, daß das Organ bei einem $O_2$ - Überdruck von 4 atm. mit einer Lösung von autogenem Plasma perfundiert und bis auf $2^{o}$ C gekühlt wurde. Auf diese Weise ließen sich Pankreatiko - Duodenale Segmente mit Erfolg bis zu 22 und 24 Stunden konservieren, ohne ihre Funktionstüchtigkeit einzubüßen. In - vitro - Konservierungen konnten die Lebensfähigkeit solcher Transplantate sogar bis zu 72 Stunden erhalten ( 36,33,26, 37 ).

Nachdem bereits im Jahre 1927 die ersten erfolgreichen experimentellen Pankreastransplantationen von Delezzenne und Mitarbeitern, Gayet und Guillaumie und zwei Jahre später von Houssay durchgeführt worden waren ( 36,27 ), dauerte es fast 30 Jahre, bis 1957 Lichtenstein und Barschak durch ihre Arbeiten das Interesse erneut auf die Pankreastransplantationen lenkten ( 33 ).

Eines der Hauptprobleme bei der isolierten Verpflanzung des Pankreas stellt die Tatsache dar, daß es durch den Verzicht auf die Mitnahme des Duodenums erforderlich wird, den ductus pancreaticus zu unterbinden, was unweigerlich zu einem Verlust jeglicher exkretorischer Leistung und darüber hinaus zu einer Gefährdung des Inselzellapparates des Transplantats führt ( 36 ). Bei der Transplantation des totalen oder segmentalen Pankreas ohne dazugehöriges Duodenum entscheidet man sich deshalb für einen heterotopen Sitz des Transplantates im Empfängerorganismus, da diesem verständlicherweise das eigene Pankreas belassen wird. Der venöse Abfluß kann wahlweise über den portalen Kreislauf oder die Vena cava inf. erfolgen; hiervon und über die dabei möglicherweise auftretenden unterschiedlichen Ergebnisse im Insulin- und Zuckerstoffwechsel wird weiter unten noch die Rede sein.

Um zu vermeiden, daß in dem Transplantat infolge der Ligatur des Ductus pancreaticus die so gefürchtete Pankreatitis auftrate, entwickelten De Jode und Howard 1962 eine Methode, die es gestattete, sowohl die inkretorische Funktion des Inselzellapparates wie auch die exkretorische der Acini zu

erhalten. Hierzu wurden der Pankreaskörper zusammen mit dem Duodenum aus dem Spenderorganismus entfernt, und einem Hund inguinal transplantiert. Das proximale Ende des Duodenums wurde blind verschlossen, mit dem distalen ein Duodenostoma gebildet. Die Anastomosierung der Gefäße des Transplantates erfolgte über die art. und vena femoralis des Empfangers ( 36,33,27 ).

Als erstem gelang Largiadèr im Tierexperiment ( 28 ) eine orthotope Homotransplantation des Pankreatikoduodenalen Segmentes. Seither sind eine Vielzahl operativer Techniken beschrieben worden, die sich sowohl in Hinsicht auf das chirurgische Vorgehen als auch auf die postoperative Erfolgsrate unterscheiden.

Die eingangs im Zusammenhang mit den Nierentransplantationen bei Menschen bereits erwähnten Methoden der Immunosuppression unterscheiden sich so gut wie gar nicht von denen, die im Tierversuch auf dem Sektor der Pankreastransplantationen erstmalig von Reemtsma angewandt wurden in der Hoffnung, durch Gaben von 6 - Mercaptopurin und Azathioprin eine Lebensverlängerung des Transplantates erzielen zu können ( 33 ).

Außer mit diesen beiden Medikamenten, von denen eine besondere Bedeutung vor allem dem Azathioprin zukommt, wurde in verschiedenen Versuchsreihen auch die Wirksamkeit eines Antilymphozytenserums ( HADLS = Horse Anti Dog Lymphocyte Serum ) erprobt; allgemein läßt sich jedoch sagen, daß durch HADLS die Überlebenszeit des Transplantates bei Hunden zumindest nicht signifikant beeinflußt wird ( 36,22 ). Aus diesem Grunde und wegen der Tatsache, daß man mit der Kombinationsbehandlung von Azathioprin und Prednisolon auf dem Gebiet der Nierentransplantationen gute Erfahrungen gemacht hatte, hat sich im Tierexperiment zur Immunosuppression die gleiche Standardtherapie durchgesetzt ( 27,7 ). Die hierbei auftretenden Nebenwirkungen sollen weiter unten erwähnt werden.

Noch vor wenigen Jahren war die heutzutage als unrichtig geltende Meinung zu hören, das Pankreas sei auf Grund seiner größen Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen Noxen ein für die Transplantation ungeeignetes Organ. Diese Auffassung wurde noch durch die anfänglich enttäuschenden tierexperimentellen Ergebnisse nach Transplantationen gestärkt, in deren Verlauf es, bedingt durch die Wahl eines bestimmten operativen Verfahrens, immer wieder zum Auftreten von akuten

Pankreatitiden mit tödlichem Ausgang kam. Diese Zwischenfälle waren in erster Linie auf die Ligatur des Ductus pancraticus mit Erhalt nur des endokrinen Pankreasanteiles zurückzuführen, nicht jedoch auf eine generelle besondere Empfinlichkeit des Pankreas gegenüber jeglicher Art von Manipulation ( 4o ). In Umkehrung bisheriger Vorstellungen sprechen Largiadèr ( 4o ) und andere Autoren ( 37 ) sogar davon, daß auf Grund eigener Erfahrungen die Pankreatitis als seltene Komplikation bei Transplantationen bezeichnet werden darf. Er beobachtete bei insgesamt 47 experimentellen Pankreatiko - Duodenalen Homotransplantationen nur 2 letal verlaufende Pankreatitiden.

Der Einfluß vom Immunosuppressiva auf die Ausbildung von Pankreatitiden scheint demnach ebenfalls nicht sehr bedeutend zu sein, wenn auch einschränkend hinzugefügt werden muß, daß die Frage, ob die in einem verpflanzten Pankreas auftretende Entzündung auf die Verabreichung von Immunosuppressiva oder andere Ursachen zurückzuführen ist, nicht beantwortet werden kann. Immerhin muß festgestellt werden, daß von den 348 Nierenempfängern, die 1967 an das Renal Transplant Registry gemeldet wurden, 2 % eine Pankreatitis entwickelten, als deren mögliche Ursachen neben chirurgisch bedingten Traumen und dem Bestehen eines

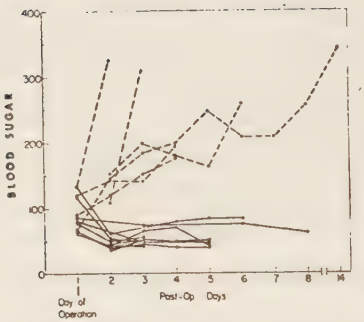
Hyperparathyreoidismus auch die Therapie mit Immunosuppressiva in Frage kommt ( 45 ).

Unter der Behandlung mit A.C.T.H. oder Corticosteroiden, können sich auch bei ansonsten nierengesunden, aber aus anderen Gründen behandlungsbedürftigen Patienten Pankreatitiden entwickeln, deren Häufigkeit allerdings recht unterschiedlich angegeben wird ( 16,14 ).

Auf Grund der tierexperimentellen Ergebnisse sind als weitaus häufigste Ursachen für das frühzeitige Scheitern einer Pankreastransplantation akut eintretende venöse oder auch arterielle Thrombosen zu nennen, die das Schicksal des Transplantats innerhalb eines Zeitraumes von 24 - 48 Stunden besiegeln ( 28, 42,43 ). Besonders gefährdet durch diese Art der Komplikationen sind die Fälle, in denen nicht das gesamte Pankreatiko - Duodenale Segment, sondern nur ein solitäres Pankreas verpflanzt wird, dessen Ausführungsgang unterbunden werden muß ( 22 ).

Auf die eher als unspezifisch zu bezeichnenden frühzeitigen Zwischenfälle, wie das Auftreten von Pneumonien oder Peritonitiden, in deren Gefolge Transplantat - Empfänger in verschiedenen Versuchsreihen ad exitum kamen, soll hier deshalb nicht näher eingegangen werden, da sie als Folgeerscheinungen schwerer operativer Eingriffe im abdominellen Bereich zur Genüge bekannt sind. Dagegen werden immer wieder Fistelbildungen ( 36 ) und vor allem schwere ulcerierende oder nekrotisierende Duodenitiden beobachtet ( 22 ), bei denen die Frage nicht eindeutig entschieden ist, worauf sie letztlich zurückgeführt werden müssen. Als Erklärung hierfür müssen gegen das Transplantat gerichtete Abstoßungsvorgänge, aber auch Nebenwirkungen der immunosuppressiven Therapie und peptische Einflüsse angesehen werden ( 7 ).

Der eindrucksvollste Beweis für eine gelungene Transplantation des Pankreas ist der sofortige Abfall des bis dahin stark erhöhten Blutzuckers ( 36,42,22,27 ), der in einzelnen Fällen bereits nach nur drei bis vier, spätestens aber nach 24 Stunden registriert werden kann,( siehe Abb. 3 ).

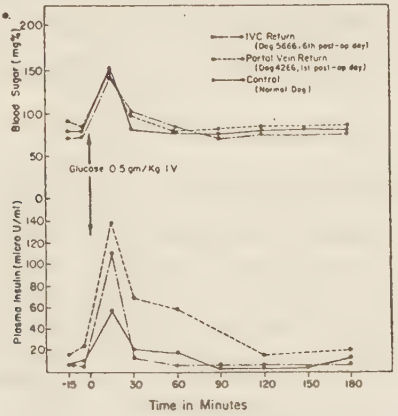



Blutzuckerbestimmungen - Angaben in mg % - bei 7 Versuchstieren nach orthotoper Allotransplantation des Pankreas ( durchgehende Linien ) und bei 6 Kontrolltieren, bei denen nur eine Pankreatektomie vorgenommen wurde ( unterbrochene Linien ).

Abb. 3

Nicht endgültig geklärt ist die Frage, aus welchen Gründen es in verschiedenen Fällen zu einer initialen Hypoglykämie kommt, die sowohl spontan, aber auch einige Stunden nach Provokation durch Glukose - Toleranz - Tests auftreten kann. Einzelne Autoren meinen, diese Phänomene durch die erfolgte Denervation des Transplantates erklären zu können, infolge derer sich eine vermehrte Insulininkretion einstelle ( 22,27, ). Andere wiederum postulieren in der Leber vorhandene Insulinantagonisten, deren

Wirksamkeit dadurch gemindert würde, daß der venöse Abfluß des Pankreas nicht mehr über den portalen Kreislauf, sondern über die vena cava inf. erfolge. Dieser Hypothese wird jedoch von Lillehei, Idezuki et al. widersprochen, die durch ihre Untersuchungen zu anderen Ergebnissen kamen ( 36,37,27 ), ( siehe Abb. 4 ).




Glukose - Toleranztest u. zirkulierendes Plasma - Insulin

Abb. 4

Der These, die beobachteten Hypoglykämien durch die Änderung des venösen Abflusses zu erklären, wird von Lillihei mit dem Argument widersprochen, daß bereits bei Hunderten von Patienten wegen des vorliegens einer portalen Hypertension ein porto - cavaler Shunt angelegt worden sei, ohne daß es

dadurch zu irgendeiner Veränderung im Zuckerstoffwechsel gekommen sei ( 37 ). Hiergegen könnte allerdings wieder der Einwand erhoben werden, daß es sich bei diesen Fällen wohl meistens um eine portale Hypertension infolge einer hochgradig pathologisch veränderten Leber gehandelt haben dürfte, so daß von diesem Gesichtspunkt aus ein Vergleich mit den lebergesunden Pankreastieren nicht unbedingt stichhaltig ist.

Blieb trotz erfolgter Pankreastransplantation die exzessive Hyperglykämie fortbestehen, so war dies deutlichster Beweis für einen Fehlschlag des Experimentes. Beginnende Abstoßungskrisen kündigen sich dagegen durch ein allmähliches Wiederansteigen des Blutzuckerspiegels an, dem schon längere Zeit vorher ein Nachlassen der Insulinaktivität vorausgeht. Das plötzliche Auftreten von Hyperglykämien ist wiederum verdächtig auf akut aufgetretene Thrombosierungen oder Pankreatitiden ( 36,22,44 ).

In Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren wie Überlebenszeit bzw. Intensität der Abstoßungskrise, immunosuppressiver Therapie und Operationsverfahren fanden sich bei der Auswertung der pathologisch -

histologischen Untersuchungen zwar Abweichungen in gewissen Einzelheiten, insgesamt jedoch weitgehend übereinstimmende Resultate. Kommt es früher oder später zu einer Abstoßung des Transplantates, lassen sich dafür sowohl im Duodenum wie auch im Pankreas selbst die dafür typischen makro - und mikroskopischen Veränderungen finden. Hierzu gehören eine ödematöse Anschwellung des indurierten Pankreasgewebes, interstitielle Hämorrhagien und Rundzellinfiltrationen ( 36 ). Entsprechend der Dauer und Heftigkeit der Abstoßungskrisen kommt es zu einer nahezu totalen Verödung und bindegewebigen Umwandlung des Parenchyms ( 33,22,44 ). Auffallend allerdings ist die, wenn auch nicht von allen, so doch von den meisten Autoren erwähnte Tatsache, daß durch die Abstoßungsvorgänge, die mikroskopisch als Fibrosierungen und Rundzellinfiltrationen imponieren, zunächst einmal vorwiegend die Acini und erst im weiteren Verlauf auch der Inselzellapparat betroffen werden ( 28,22,44,27 ). Die in dem transplantierten Duodenum grundsätzlich stärker als im Pankreas ausgeprägten Zeichen der Rejektion, im verlauf derer es zu schwersten Ulzerationen und Perforationen kommen kann ( 22,7 ), oder - um es umgekehrt auszudrücken - die im Pankreas so viel milder verlaufenden Abstoßungsvorgange versucht Lillehei

durch die Hypothese von der " Hierarchie der Rejektion " zu erklären, in der das Pankreas eine der untersten Stufenleitern einnehme und somit die geringste Antigenität besitze. Inwieweit eine solche Vermutung berechtigt ist und durch Erkenntnisse aus dem Bereich der Immunologie gestützt werden kann, wird die Zukunft erweisen,( siehe Tab. 8 ).

Hierarchie der Rejektion

| | | |
|---|---|---|
| 1. Haut | ↑ | |
| 2. Herz | | |
| 3. Niere | | Zunahme der Antigenität |
| 4. Leber | | |
| 5. Pankreas | | |

Tab. 8

Während die meisten Untersucher ihr Augenmerk in erster Linie auf das Studium des Insulinspiegels bzw. Glukosemetabolismus richteten, solange es sich bei den Experimenten nur um heterotope oder partielle Pankreastransplantationen handelte, wurden eingehende Analysen der Funktionen des exkretorischen Pankreasanteils in dem Moment erforderlich, als mit der Verpflanzung eines pankreatiko - duode-

nalen Segmentes ein Operationsverfahren zur Anwendung kam, das in dem Empfängerorganismus die vorherige Entfernung der entsprechenden Organe notwendig machte. Inden Untersuchungen von Seddon und Howard ( 43 ) fielen vor allem die von den Transplantaten sezernierten Volumina auf, die mit durchschnittlich 880 ml / die fast doppelt so viel Sekret wie normalerweise produzierten. Diese Pänomene weiß man sich bisher freilich noch nicht recht zu erklären. Da man sich bei den Pankreastransplantationen im Bereich der Humanmedizin jedoch für eine heterotope Verpflanzung des pankreatiko - duodenalen Segmentes entschlossen hat, was die Entfernung des Empfängerpankreas nicht erforderlich macht, dürfte den erwähnten Versuchen für die Humanmedizin keine allzu große Bedeutung zukommen.

Die Ergebnisse der Pankreastransplantationen hinsichtlich der Transplantatüberlebenszeit erscheinen auf den ersten Blick nicht sehr befriedigend, da durchschnittlich nach 6 Tagen der Tod des Versuchstieres einzutreten pflegt ( 28,42 ). Berücksichtigt man jedoch, daß unter vergleichbaren Bedingungen die Transplantatüberlebenszeit bei experi-

mentellen Nierenverpflanzungen anfänglich mit ca. 5 bis 7 Tagen auch nicht höher lag und in welchem Umfang und mit welchem Erfolg Nierentransplantationen heutzutage als therapeutische Eingriffe zur Anwendung gelangen, scheint eine ausschließlich pessimistische Beurteilung dieser Tierexperimente nicht gerechtfertigt zu sein. Zudem dürfen Überlebenszeiten von in Einzelfällen bis zu 42 und 49 Tagen ( 22, 7 ) nicht mehr als Ausnahmen angesehen werden, nachdem andere Autoren von Überlebenszeiten bis zu 63 ( 44 ) und 75 ( 27 ) berichtet haben. Den mit Abstand größten Erfolg auf diesem Gebiet konnten bislang Idezuki und Mitarbeiter erzielen, die die Transplantate und damit auch die Versuchstiere in einem Fall bis zu 98 Tagen - und zwar ohne immunosuppressive Therapie! - und in einem anderen Fall länger als 150 Tage - allerdings unter Azathiopringaben - am Leben erhalten konnten ( 27 ). Vor allem die zuletzt erwähnten Fälle verdeutlichen, in welchem Ausmaß durch eine optimale Gewebevertraglichkeit ohne oder auch in Kombination mit Immunosuppressiva eine Lebensverlängerung des Transplantates erzielt werden kann.

2.Ergebnisse und gegenwärtiger Stand der kombinierten Nieren-und Pankreastransplantation

Ermutigt durch die im Tierversuch erzielten Resultate der Pankreastransplantation wurde in den vergangenen Jahren von verschiedenen Seiten der Vorschlag gemacht, unter bestimmten Voraussetuungen doch auch bei Diabetikern Verpflanzungen der Bauchspeicheldrüse zu versuchen. Auf Grund seiner Erfahrungen mit totalen Pankreatektomien bei an Karzinomen der Bauchspeicheldrüse leidenden Patienten und der in Einzelfällen langzeitigen Kompensierbarkeit der ausgefallenen Funktionen dieses Organs kommt Kümmerle ( 1o ) allerdings zu der Auffassung, daß eine Transplantation deshalb nicht erforderlich sei, weil sowohl die Tätigkeit des exkretorischen wie des inkretorischen Anteils des Pankreas durch Verabreichung entsprechender Medikamente ausreichend ersetzt werden könne. Freilich stützt er seine Beobachtung auf Fälle, in denen meist ältere Patienten auf Grund eines lebensverlängernden chirurgischen Eingriffs einen pankreatopriven Diabetes entwickelten, der in keiner Weise mit der hier zur Diskussion stehenden schweren jugendlichen Form der Zuckerkrankheit zu vergleichen ist. Die Befürworter der Transplantation des Pankreas wie Lillehei und Mitarbeiter ( 36,26,37 ) führen ins Feld, daß zumindest die Möglichkeit nicht von vornherein ausgeschlossen werden könne, daß mit einer solchen Trans-

plantation weiteren Schädigungen vorgebeugt, eventuell sogar neu auftretende verhindert und bestehende zurückgebildet werden könnten. Aus diesem Grunde sei dann in ganz verzweifelten Fällen von schwerster Niereninsuffizienz und seit Jahren bestehender Zukkerkrankheit zumindest der Versuch einer Beeinflussung des Leidens mit chirurgischen Mitteln zu unternehmen. Abgesehen von den Vorteilen, die unter Umständen den betroffenen Patienten aus einer solchen Behandlung erwachsen konnten, bestünde überdies die Möglichkeit, eine Antwort auf die Frage zu erhalten, ob als auslösende Ursache der Entstehung des Diabetes mellitus nicht endokrine, sondern primar vaskuläre Pathomechanismen verantwortlich gemacht werden müssen ( 37 ).

Brooks und Gifford versuchten als erste, durch die Implantation von Pankreasgewebe toter Neugeborener in den M.quadrizeps ihrer Mütter deren Diabetes mellitus günstig zu beeinflussen ( 36,33 ). Außer einer vorübergehenden Senkung des erhöhten Blutzuckers war diesen Experimenten jedoch keinerlei Erfolg beschieden. Ahnlich verlief ein von Gaillard berichteter Versuch mit der Implantation von Gewebe eines

Insulinoms entlang der Art.axillaris eines Patienten ( 36 ).

Die erste kombiniert Nieren- und Pankreastransplantation wurde von Lillehei und Mitarbeitern am 17. Dez. 1966 an einer 28 Jahre alten Frau vorgenommen, bei der seit dem 9. Lebensjahr ein Diabetes bekannt war ( 34,35 ). Hierzu bediente man sich eines operativen Vorgehens, bei dem zunachst die rechte Niere der Empfängerin entfernt und die Spenderniere in die Fossa iliaca dextra verpflanzt wurde. Nachdem die Anastomose zwischen dem Ureter der Empfangerin und dem Nierenbecken des Spenderorgans hergestellt war, wurden Pankreaskopf und - schwanz in die linke Fossa iliaca transplantiert, wobei die vena portae des Pankreas zweifach End - zu Seit mit der vena iliaca externa anastomosiert wurde bei Unterbindung der letzteren zwischen den beiden Stomata. Hierdurch hofften die Operateure, einen besseren Abstrom des venosen Pankreasblutes zu erzielen und damit zugleich eine vorzeitige Thrombosierung des vena portae - Segmentes verhindern zu konnen. Der ductus pancreaticus wurde ebenfalls unterbunden. Der zweite am 31.12.66 zur Transplantation gelangende

Fall war dem ersten vor allem auch hinsichtlich der Vorgeschichte sehr ähnlich. Es handelte sich wiederum um eine seit dem 1o. Lebensjahr bekannte, sehr schwere Form von Diabetes mellitus bei einer 32 Jahre alten Frau ( 36,34,26,55 ). Die Nierenverpflanzung nach vorheriger beidseitiger Nephrektomie der Patientin verlief nach dem gleichen Operationsmodus, wie er bereits geschildert wurde. Neuartig hingegen war das Vorgehen bei der Transplantation der Bauchspeicheldrüse, da zum ersten Mal das gesamte mit einem Segment des Duodenums in Verbindung stehende Pankreas auf einen Patienten übertragen wurde. Der proximale Anteil des Duodenums wurde blind verschlossen, der distale, der zugleich den Beginn des Jejunums darstellt, im linken Unterbauch nach Art einer Ileostomie zum Vorschein gebracht.

Mit Ausnahme zweier weiterer Fälle, in denen noch einmal eine Duodenostomie bei einem Patienten unter Verzicht auf eine gleichzeitige Nierentransplantation - angelegt wurde, war bei allen folgenden Empfängern eines Nieren- und Pankreastransplantats die Operationsmethode dieselbe, nämlich die Verknüpfung des distalen Anteils des pankreatiko - duodenalen Segmentes mit dem Jejunum des Empfängers über

eine Roux - en - Y - Schlinge. Es handelte sich also in allen Fällen um eine heterotope Verpflanzung, sowohl der Niere wie des Pankreas.

Bis zum April 1971 belief sich die Gesamtzehl aller Pankreastransplantationen auf 23 ( 66 ), eingeschlossen alle kombinierten Nieren- und Pankreastransplantationen, die allein schon 13 betragen ( 58, 75 ). Unter den bisher recht spärlichen Veröffentlichungen zu diesem Thema gehen die etwas umfangreicheren samtlich auf Erfahrungsberichte von Lillehei und Mitarbeitern zurück ( 36,34,26,37,35 ), die an der University of Minnesota bis zum Februar 1971 an insgesamt 12 Patienten die gleichzeitige Verpflanzung von Niere und Pankreas vornahmen ( 58 ); 7 weitere Teams waren an den restlichen Transplantationen beteiligt ( 66 ). Auf die unterschiedlichen dem Operateur zur Verfügung stehenden Transplantationsmethoden wurde bereits weiter oben hingewiesen, zusammenfassend sei nur erwähnt, daß es sich bei den bisher von der Gruppe um Lillehei veröffentlichten Fällen um 10 kombinierte Nieren- und Pankreastransplantationen handelte, in einem weiteren Fall wurden nur das pankreatiko - duodenale Segment verpflanzt und eine Duodenostomie angelegt ( 36 ).

Von den 1o kombinierten Verpflanzungen wurden 9 als pankreatiko - duodenale Transplantationen ausgeführt, ein einziges mal verzichtete man auf die Mitnahme des Duodenums ( 34,35,26 ). Unter den 9 Fällen gab es wiederum 2, in denen, wie in dem oben erwähnten, das distale Duodenum ein Stoma bildete.

Die bisherigen Resultate der alleinigen Pankreas- bzw. kombinierten Pankreas- und Nierentransplantationen erscheinen auf den ersten Blick recht ernüchternd. Von sämtlichen 23 berichteten Fällen überlebte nicht einer die 12 - Monatsgrenze ( 66 ). Es darf allerdings nicht vergessen werden, welch ungünstige Voraussetzungen die einzelnen Patienten im einzelnen für eine Transplantation mitbachten. So litt beispielsweise die 28 - jährige Frau, an der als erster eine kombinierte Nieren- und Pankreas - Transplantation vorgenommen wurde, seit bereits 19 Jahren an einem schweren Diabetes mellitus und zeigte entsprechende Folgeerscheinungen, wie aus den letzten präoperativ erhobenen Befunden ersichtlich ist: RR 18o/7o, Exsudate im Bereich des Augenhintergrunds, Harnstoff - n 172 mg %, BZ 8o8 mg %, $K^+$ 6,1 mäq ( 34 ). Nach anfänglich vielversprechen-

der Normalisierung des stark erhöhten BZ, jedoch unzureichender Nierenfunktion im Anschluß an die Transplantation mußten schon 2 Monate später die transplantierten Organe entfernt werden. Die Patientin selbst erlag einen Monat darauf höchstwahrscheinlich den Folgen einer Lungenembolie ( 34 ).

Dieser ersten kombinierten Transplantation folgten 12 weitere ( 36,67,58,75 ), die sich von der vorangegangenen dadurch unterschieden, daß zusammen mit dem Pankreas auch das hiermit in Verbindung stehende Duodenum verpflanzt wurde. 7 Patienten verstarben nach einer Frist von 1 Woche ( 75 ) bis zu 48 Tagen ( 67 ), wobei für den Tod in vier Fällen eine Sepsis und je 1 mal ein akutes Abdomen bzw. ein Schlaganfall verantwortlich gemacht werden mußten, in einem weiteren Fall waren keine Angaben über die Todesursache erhältlich. Die Funktion der transplantierten Niere war bei allen 7 Patienten schlecht, sei es, daß sie ihre Arbeit überhaupt nicht mehr aufnahm, oder nach vorübergehender Tätigkeit bald wieder einstellte.

Das genaue Gegenteil ist von den Pankreastransplantaten zu berichten, die mit einer einzigen Ausnahme ( 36 ) bis zum Tode der Empfanger ihre Funktionstüchtigkeit bewahrten ( 36 ).

Der postoperative Verlauf weiterer 5 der erwähnten 12 Patienten, die sämtlich außer einer Niere auch ein pankreatiko - duodenales Transplantat empfangen hatten, muß als relativ zufriedenstellend bezeichnet werden. Schon bei der Patientin, an der als zweiter überhaupt eine kombinierte Nieren- und Pankreastransplantation vorgenommen wurde - bei erstmaliger Verpflanzung auch des Duodenums - , betrug die Überlebenszeit 134 Tage ( 37 ), (siehe Abb. 5.) Eine weitere, 31 Jahre alte Patientin überlebte 167 Tage ( siehe Abb. 6 ), zwei andere, jeweils 34 Jahre alte Patienten blieben sogar 6 Monate bzw. 1 Jahr und 2 Wochen am Leben ( siehe Abb. 7,9 ) und bei einem weiteren, 3o - jährigen Patienten betrug die Überlebenszeit 156 Tage ( siehe Abb. 8 ).

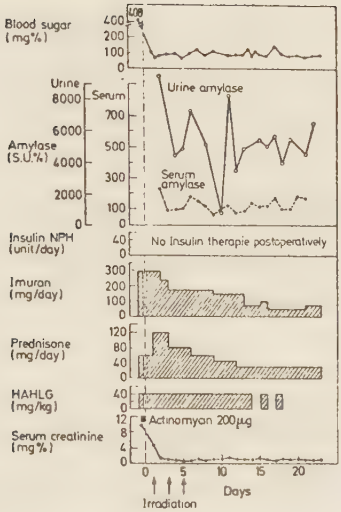

Blood sugar (mg%)
400
200
100
0
Urine
Serum
8000
6000
Amylase (S.U.%)
4000
2000
0
700
500
300
100
0
Urine amylase
Serum amylase
Insulin NPH (unit/day)
40
0
No Insulin therapie postoperatively
Imuran (mg/day)
300
200
100
0
Prednisone (mg/day)
120
80
40
0
HAHLG (mg/kg)
40
0
12
8
4
0
Actinomycin 200µg
Serum creatinine (mg%)
0 5 10 15 20
Days
Irradiation

Abb. 9

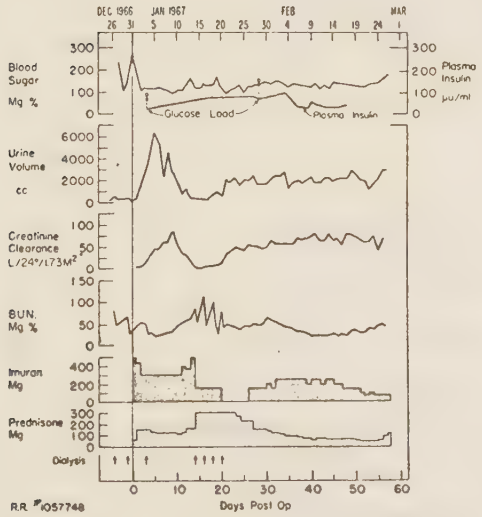

DEC 1966
JAN 1967
FEB
MAR
26 31 5 10 15 20 25 30 4 9 14 19 24 1
Blood Sugar Mg %
300
200
100
0
Glucose Load
Plasma Insulin
Plasma Insulin µu/ml
Urine Volume cc
6000
4000
2000
0
Creatinine Clearance L/24h/1.73M²
100
50
0
BUN. Mg %
150
100
50
0
Imuran Mg
400
200
0
Prednisone Mg
300
200
100
0
Dialysis
0 10 20 30 40 50 60
Days Post Op
R.R. #1057748

Abb. 5

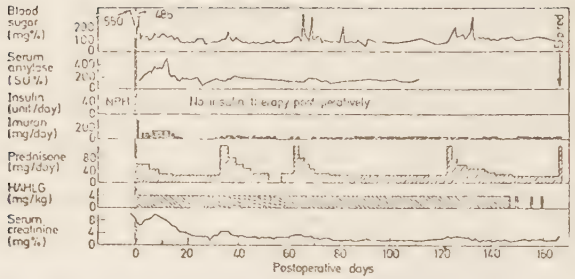



Abb. 6

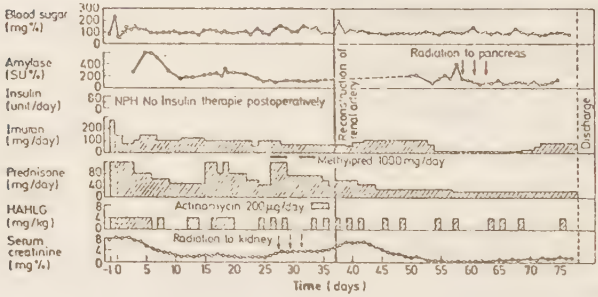



Abb. 7

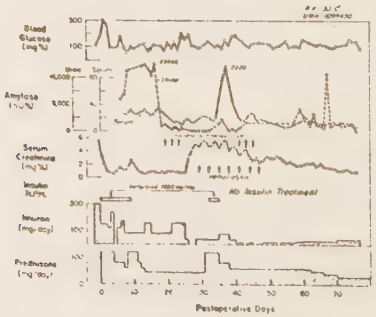



FIG. 28. Postoperative course of patient R. K.

Abb. 8

In keinem einzigen der zuletzt erwähnten 5 Fälle, die eine relativ lange Überlebenszeit aufweisen, war,wie aus den obigen Abbildungen hervorgeht, im Anschluß an die Transplantation eine weitere Behandlung mit Insulin erforderlich, und unter den verbleibenden 12 von Lilleheis insgesamt 7 kombinierten Nieren- und Pankreastransplantationen erwies sich auch nur in 2 Fällen die weitere Verabreichung von Insulin als unumganglich, in dem einen, weil durch die Unterbindung des Ductus pancreaticus eine Pancreatitis eingetreten war, in dem anderen, weil die transplantierten Organe wahrscheinlich schon vor der Entnahme aus dem Spenderorganismus durch eine zu lange währende Ischämie vorgeschädigt waren ( 34,36 ). Der befürchtete und aufgrund der langjährigen Erfahrungen mit Nierentransplantationen zur Genüge bekannte blutzuckererhöhende Effekt der Steroide und Immunosuppressiva trat, wie die Abbildungen der postoperativen Verläufe deutlich zeigen, entweder kaum in Erscheinung oder war nur von vorübergehender Natur in den Fällen, in denen bei klinischen Zeichen einer Rejektion des Transplantates eine kurzfristige Dosiserhöhung der Medikamente erforderlich war. Zusätzlich zu der üblichen Verabreichung von Prednison und Azathioprin ( Imuran ) erhielten einzelne unter Lilleheis 12 Patienten mit

kombinierter Nieren- und Pankreastransplantation ALG ( Anti - Lymphozyten - Globulin ) in unterschiedlicher Höhe und Häufigkeit. Hierzu zählten 3 Patienten mit einer längeren Überlebenszeit und 3, die schon nach kurzer Zeit verstarben. Außerdem wurde diese Behandlung auch noch bei der Patientin, auf die zwar keine Niere, wohl aber ein pankreatiko - duodenales Segment übertragen worden war, angewandt. In wie weit dadurch der postoperative Verlauf beeinflußt, bzw. die Überlebenschance verbessert wurde geht aus den veröffentlichungen nicht hervor ( 36 ).

V. Die Pankreastransplantation

Im April 1971 betrug die Gesamtzahl aller Pankreastransplantationen 23 ( 66 ), Hierin enthalten sind auch die 13 Transplantationen, in denen gleichzeitig eine Niere mitverpflanzt wurde. Sämtliche patienteneigenen Nieren, die in diesen 13 Fällen vor der Transplantation entfernt wurden, zeigten im Pathologisch - histologischen Präparat eine Glomerulosklerose als Ursache der Niereninsuffizienz ( 58, 75 ).
Diese Ergebnisse decken sich vollständig mit den Befunden, die mittels Biopsien an nierenkranken Diabetikern erhoben wurden und für die die Statistik

einen deutlichen Häufigkeitsgipfel des Vorkommens der GS ausweist ( 78 ).

Die anläßlich der Autopsien der verstorbenen Patienten vorgenommenen Untersuchungen der transplantierten Organe zeigten, daß für den Tod in den allermeisten der von Lillehei beschriebenen Fälle ein Nierenversagen verantwortlich gemacht werden mußte. Eine chronische, bzw. akute Abstoßungsreaktion führte in vier Fällen zu einem letalen Ausgang, ein Niereninfarkt wurde zweimal festgestellt, und in einem weiteren Fall, in dem es zu einer Nekrose der transplantierten Niere gekommen war, konnte nicht zweifelsfrei entschieden werden, ob dafür immunologische oder vaskuläre Vorgänge angeschuldigt werden mußten.

Bei zwei Patienten wurde eine Infarzierung des transplantierten Pankreas gesehen, und nur bei einem einzigen trat eine Pankreatitis auf, die noch dazu mit Sicherheit darauf zurückzuführen war, daß es sich hierbei um den ersten Versuch einer Pankreastransplantation beim Menschen überhaupt gehandelt hatte und zu der Zeit das Duodenum nicht mit verpflanzt, sondern der Ductus pancreaticus noch unterbunden worden war. Ähnlich günstig verliefen die Untersuchungen am Duodenum, an Hand derer ebenfalls keine der

bei den Nierentransplantaten beobachteten Rejektionen festgestellt wurden. Statt dessen standen bei 3 Patienten im Vordergrund der pathologisch - histologischen Befunde wiederum Infarkte, die in einem Fall mit einer Darmperforation einhergingen.

VI. Diskussion

Nach dem bisher Gesagten ergibt sich die Frage, ob aufgrund der bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt vorliegenden Resultate derartig schwerwiegende Eingriffe wie die einfache Nieren- oder kombinierte Nieren- und Pankreastransplantation beim niereninsuffizienten Diabetiker zu verantworten oder möglicherweise sogar dringend indiziert sind. Um hierauf eine Antwort geben zu können, muß man sich noch einmal vor Augen halten, welche Patienten für diese Operation ausgesucht wurden.

Hinsichtlich des Lebensalters entsprechen beide Gruppen - sowohl die Patienten, die ausschließlich ein Nierentransplantat erhielten, wie auch diejenigen, denen zusätzlich das Pankreas verpflanzt wurde - den Anforderungen, die grundsätzlich an einen potentiellen Organempfänger gestellt werden. Im ersten Fall lag das Durchschnittsalter bei 38 Jahren ( 68 ), im zweiten sogar noch ein wenig niedriger, so daß

zumindest aus dieser Sicht das Operationsrisiko nicht höher war als normalerweise, da auch sonst die 2o bis 3o - jährigen das Hauptkontingent unter den Nierenempfängern stellen ( 63 ). Überdies wird der errechnete Durchschnitt von 38 Jahren in der ersten Gruppe dadurch verfalscht, daß darin ein Patient von 7o Jahren mit eingeschlossen ist, der damit erheblich über der für Empfänger von Transplantaten festgesetzten Altersgrenze liegt.

Die einzelnen Berichte über den Gesundheitszustand der Patienten in der Gruppe mit einfacher Nierentransplantation lassen die Aussage zu, daß entweder von vornherein nur an den Patienten Transplantationen ausgeführt wurden, bei denen die Gefäßveränderungen in anderen Organen noch nicht zu schwer ausgepragt waren ( 76 ) oder deren sonstiges Allgemeinbefinden einigermaßen zufriedenstellend war ( 38,76, 52,12 ). Das schließt jedoch nicht aus, daß erfolgreiche Versuche nicht auch unter weniger günstigen Voraussetzungen oder trotz großer vorher bestehender Insulinbedürftigkeit unternommen wurden ( 77, 7o,56 ).

Wenn auch von diesen diabetischen Patienten nicht die bei 52 % liegende 1 - Jahresüberlebensrate der

stoffwechselgesunden Empfanger von Leichennieren ( 8 ) erzielt werden konnte, so bleibt doch immerhin die Tatsache bestehen, daß in den 20 vom Organ Transplant Registry gemeldeten Fällen bei 6 Patienten die Überlebenszeit zwischen 1 und 6 Monaten betrug, bei weiteren 5 Patienten dagegen sogar die 1 - Jahresgrenze um 1 bis 6 Monate überschritt ( 67,68 ). Hinzugefügt werden muß, daß diese Patienten zum Zeitpunkt der Veröffentlichung ( April 1971 ) sämtlich noch am Leben waren, die Möglichkeit also durchaus besteht, daß in Einzelfallen die tatsachliche Überlebenszeit um ein Beträchtliches höher liegt. In diesem Zusammenhang sei auch noch einmal auf die Mitteilungen über einzelne sehr erfolgreich verlaufene Fälle hingewiesen, in denen die transplantierte Niere selbst nach 2 und mehr Jahren zufriedenstellend arbeitete und die Empfänger bei guter Gesundheit waren ( 12,77,82 ). Auf Grund dieser insgesamt recht guten, in Einzelfällen sogar hervorragenden Resultate darf die Befürchtung, Diabetiker eigneten sich wegen der bekannten höheren Risiken grundsatzlich nicht für eine Transplantation, als widerlegt gelten.

Der Vergleich der einfachen Nierentransplantation mit der kombinierten Nieren- und Pankreastransplantation läßt für letztere keine so optimistische Beurteilung zu. Auch die Ergebnisse der alleinigen Pankreastransplantation müssen als schlecht bezeichnet werden. Nicht in einem einzigen der insgesamt 23 Fälle von Pankreasverpflanzungen betrug die Überlebenszeit mehr als 1 Jahr ( 66 ) , und von den zu dieser Gruppe zählenden 13 Empfängern kombinierter Nieren- und Pankreastransplantate verstarben 7 nach einem Zeitraum von 1 Woche bis zu 48 Tagen ( 36,67, 75 ), die restlichen 6 nach 3 Monaten ( 34 ) bis zu einem Jahr ( 36,37 ).

Worin muß nun die Ursache für das frühzeitige Scheitern dieser noch im Experimentierstadium befindlichen Behandlungsmethode gesucht werden? Ein hohes Alter der Patienten als zusätzlich erschwerendes Moment scheidet von vornherein aus, da nicht einer unter ihnen älter als 35 war ( 36,34 ). Hingegen war ihrer aller Gesundheitszustand dermaßen schlecht, daß sich - so paradox es klingen mag - gerade aus diesem Grunde die betreffenden Ärzte veranlaßt sahen, einen Eingriff zu wagen, von dessen erfolgreichem Ausgang allein eine Besserung zu erhoffen war ( 36 ). In nahezu jedem Fall scheiterten diese er-

sten Versuche, jedoch nicht, wie zu unrecht befürchtet, an eventuell auftretenden Komplikationen von seiten des transplantierten Pankreas, sondern an akuten oder chronischen, gegen das Nierentransplantat gerichteten Abstoßungsvorgangen.

Entsprechende Beobachtungen hatten bei der tierexperimentellen Verpflanzung des Pankreas gemacht werden können ( 40 ), so daß die Erwartung, dieses Organ könnte sich bei Homotransplantationen des Menschen als ähnlich unempfindlich erweisen, nur bestätigt wurde.

Wie läßt sich dagegen die Tatsache erklären, daß die Ergebnisse der Nierentransplantation beim Diabetiker so erheblich voneinander abweichen, daß also die Patienten, denen ausschließlich eine Niere übertragen wurde, eine bedeutend höhere Überlebenschance besitzen im Vergleich zu jenen, die zusammen mit einer Niere auch ein Pankreas empfingen ? Unter der voraussetzung, daß dafür nicht das Zusammentreffen einer Reihe unglückseliger Zufälle verantwortlich ist, die Histokompatibilitätstestung etwa in der einen Gruppe stets sehr günstig, in der anderen hingegen eher schlecht verlief, können diese unterschiedlichen

Resultate nur dadurch erklärt werden, daß der Gesundheitszustand der Patienten mit kombinierter Nieren- und Pankreastransplantation bereits dermaßen schlecht, die pathologischen Veränderungen am Gefäßsystem schon so weit fortgeschritten waren, daß ein derartiger Eingriff für sie ein erneutes großes Risiko bedeuten mußte. Dennoch scheint die Entscheidung, in dieser ausweglosen Situation den Versuch eines rettenden Eingriffs zu machen, insofern richtig gewesen zu sein, als mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden muß, daß andernfalls die Patienten keinerlei Überlebenschance besessen hätten.

Vor diesem Hintergrund darf die Transplantation einer Niere auf einen Diabetiker dann als indiziert angesehen werden, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind: der Patient muß an einer terminalen Niereninsuffizienz leiden, die pathologischen Veränderungen am Gefäßsystem dürfen noch nicht zu stark ausgeprägt sein, er sollte das Höchstalter von etwa 50 Jahren möglichst nicht überschritten haben, und seine gesamte körperliche Verfassung sollte noch einigermaßen zufriedenstellend sein. Da auch ohne eine gleichzeitige Pankreastransplantation der postoperative Verlauf einzelner Patienten als überaus erfreulich angesehen werden muß, scheint die Forderung,

niereninsuffizienten Diabetikern sowohl eine Niere als auch ein Pankreas zu übertragen ( 35 ), zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch verfrüht zu sein. Die mit dieser Forderung verbundene Hoffnung, das transplantierte Pankreas könnte dazu beitragen, bereits eingetretene Gefäßveranderungen wieder rückgangig zu machen ( 37 ), muß vorerst deshalb unerfüllt bleiben, weil der Beobachtungszeitraum von maximal einem Jahr viel zu kurz war, um eine eindeutige Aussage machen zu können.

Unter Berücksichtigung des bisher eher enttäuschenden Ausgangs der Pankreastransplantationen beim Diabetiker klingt die von Lillehei 1970 geaußerte Prophezeihung, diese Art der operativen Therapie könnte in 5 Jahren genauso haufig werden, wie es die Nierentransplantationen schon jetzt sind ( 37 ), zu optimistisch. Bevor es dazu kommt, heißt es zunächst einmal die Probleme bewältigen, die bisher noch ungelöst sind. Hierzu zählen in erster Linie solche aus dem Gebiet der Immunologie, wo es gilt, bessere Methoden der Histokompatibilitätstestung und Immunosuppression zu entwickeln. Im Vergleich dazu dürften die noch offenen Fragen nach einer Verbesserung der Transplantatkonservierung oder- beschaffung und der operativen Verfahren relativ einfach zu beantworten sein.

Es bleibt festzuhalten, daß die alleinigen Nierentransplantationen beim Diabetiker wider Erwarten recht zufriedenstellende Ergebnisse zeitigten, denen auf der anderen Seite die weniger günstigen Resultate der kombinierten Nieren- und Pankreastransplantation gegenüberstehen. Bemerkenswert ist allerdings, daß in nahezu jedem der geschilderten Fälle als unmittelbare, spätestens nach wenigen Stunden eintretende Folge der Pankreastransplantation ein deutliches Ansteigen des Insulinspiegels und damit einhergehend ein entsprechend verminderter Bedarf an Fremdinsulin und eine verbesserte Stoffwechsellage zu beobachten waren. Diese Tatsache und der Umstand, daß grundsätzlich Transplantationen auch bei Diabetikern, wie es die erfolgreichen Nierentransplantationen gezeigt haben, möglich sind, sollten Anlaß zu der Überlegung geben, ob es nicht viel sinnvoller und aussichtsreicher wäre, zu einem Zeitpunkt die alleinige Pankreastransplantation durchzuführen, zu dem es noch nicht zu einer Manifestation der Niereninsuffizienz gekommen ist, sich vielmehr erste Anzeichen einer beginnenden diabetischen Nephropathie bemerkbar machen. Hierdurch bestünde nicht nur die Möglichkeit, den Diabetes auf operative Weise zu heilen, sondern auch einer beginnenden oder bereits weiter fortgeschrittenen Sklerosierung der Gefäße, also u. U. auch

der Glomerula entgegenzuwirken.

Aufschluß hierüber dürfte am ehesten ein recht vielversprechendes Programm bringen, das an der Universität von Minnesota von Lillehei und Mitarbeitern ins Leben gerufen worden ist. Es sieht vor, an einer Gruppe von Patienten wie bisher kombinierte Nieren- und Pankreastransplantationen vorzunehmen, an einer weiteren nur Pankreastransplantationen und an einer dritten schließlich nur Nierentransplantationen ( 36 ).

Die Schwierigkeiten, die mit einem solchen Vorhaben verbunden wären, entstünden vor allem dadurch, daß es nicht ganz einfach sein dürfte, den für eine Pankreastransplantation in Frage kommenden Patienten die Einsicht in die Notwendigkeit eines solchen Eingriffes zu vermitteln. Es käme also darauf an, den Kranken einerseits vor Augen zu halten, welchem erbarmungswürdigen Schicksal sie ihre Leiden unter Beibehaltung der bisherigen konservativen Therapie zuführen wird, anderer seits sie darauf hinzuweisen, daß ihnen ihre noch ausreichend funktionstüchtigen Nieren wie auch ihr insuffizientes Pankreas belassen würden. Diese Patienten würden also nicht in der standigen Angst leben müssen, einerseits vollstandig auf das ihnen übertragene Organ angewiesen und andererseits nach einem Scheitern des Eingriffes

selbst oder späterer Verwerfung des Transplantates lebensgefährlich bedroht zu sein. Die Gewißheit, daß ihnen nichts Eigenes " weggenommen ", vielmehr nur etwas " Fremdes hinzugefügt " würde, konnte sicherlich dazu beitragen, einer solchen Operation viel gelassener und gefaßter gegenüberzutreten. Darüberhinaus könnte man ihnen in Aussicht stellen, daß in der Zeit, in der sie mit einem Pankreastransplantat leben, sich möglicherweise die bereits vorhandenen angiosklerotischen Veränderungen zurückbilden könnten und damit auch eine gleichzeitige Verbesserung der Nierenfunktion zu erwarten ware.

Die Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz besteht - in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung - in dem Versuch, das Leiden mit medikomentösen oder diätetischen Maßnahmen zu beeinflussen. Das terminale Stadium dieser Krankheit ist jedoch nur noch der Behandlung durch die Dialyse oder Nierentransplantation zugänglich. Die zuletzt genannte Therapiemöglichkeit darf auf Grund der ihr zu verdankenden großen Erfolge als bewährt gelten und hat sich damit einen festen Platz in der Humanmedizin erobert.

Nierentransplantationen waren bislang zur Behandlung von Diabetikern, die an terminaler Niereninsuffizienz leiden, nicht vorgesehen, sie galten sogar als kontraindiziert. Die jüngsten auf diesem Gebiet erzielten Resultate müssen jedoch als überaus erfreulich angesehen werden. Zumindest lassen diese Ergebnisse trotz der relativ geringen Anzahl von Transplantatempfängern den Schluß zu, daß auch Diabetiker in Zukunft nicht von vornherein von einer Transplantation ausgeschlossen werden müssen. Die hinsichtlich der mittleren Überlebensrate nicht so günstigen Verläufe der Empfänger von Pankreastransplantaten in oder ohne Kombination mit einem Nierentransplantat beweisen eindeutig die oft über mehrere Monate zu beobachtende Blutzuckersenkende Wirksamkeit des transplantierten Pankreas.

Es stellt sich daher die Frage, ob die chirurgische Behandlung niereninsuffizienter Diabetiker in Zukunft nicht primär darin bestehen sollte, die funktionsuntüchtige Niere durch ein Transplantat zu ersetzen, sondern bei beginnender Ausbildung einer Mikroangiopathie durch rechtzeitige Verpflanzung eines Pankreas zu versuchen, die Entwicklung einer Glomerulosklerose zu verzögern oder gar zu verhindern.

## VII. Z U S A M M E N F A S S U N G

An Hand verschiedener Veröffentlichungen und persönlicher Mitteilungen wird versucht, die Frage zu beantworten, welche operativen Möglichkeiten zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz bei Diabetikern heutzutage bestehen.

Da die bisherigen Ergebnisse der einfachen Nieren- oder kombinierten Nieren- und Pankreastransplantation beim Diabetiker nicht als vollbefriedigend angesehen werden können, wird erwogen, Diabetikern bei den ersten Anzeichen einer beginnenden Mikroangiopathie ausschließlich ein Pankreastransplantat zu übertragen.

# L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ACKMAN C.F.D.,
ATKINSON J.C.,
BARNES B.A.,
DOSSETOR J.B.,
HUME D.M.,
MARTIN D.C.,
MURRAY J.e.,
NAJARIAN J.S.

" Seventh Report of the Human Kidney Transplant Registry "

Transplantation 8,721 ( 1969 )

2. ALBERTS CHR.,
BAARDA B.,
DRUKKER W.,
HAAGSMA-SCHOUTEN W.A.G.

" Report on Regular Dialysis Treatment in Europe VI, 197o "

Proc.Europ.Dial.Transpl.Ass. 7,3 ( 197o )

3. ALFIDI R.J.

Pers. Mitt.

Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, U.S.A.

4. ANDERS E.,
WEHNER H.

" Quantitativ morphologische Analyse glomerulärer Veränderungen bei Diabetikern "

Diabetologia 6,5o5 ( 197o )

5. ANDERSON G.S.

" The Pathogenesis of Diabetic Glomerulosclerosis "

The Journal of Pathology and Bacteriology 67,241 ( 1954 )

6. ANDRASSY K., DOENECKE P., FRANZ H.E., LANZINGER G., RITZ E., SCHLIERF CH., STEIN W., " Erfahrungsbericht über das Heidelberger Transplantationsprogramm "

Aktuelle Probleme des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes, Nierenbiopsie, VI.Symp.d.Ges.f. Nephrologie, Verlag d. Wiener Med. Akademie 565 ( 1969 )

7. ARMA S., LARGIADER F., MILLER D.R., " Resultate der osotopen Homotransplantation des Pankreas "

Langenbecks Arch. Deutsch. Zschr. Chir. 316,554 ( 1966 )

8. ATKINSON J.C., BARNES B.A., MURRAY J.E. " Eighth Report of the Human Kidney Transplant Registry "

9. BARNES B.A. Pers. Mitt.

Massachusetts General Hospital, Boston, U.S.A.

1o. BECK K., KÜMMERLE F., TENNER R., " Leben ohne Pankreas "

Deutsche Med. Wschr. 94,691 ( 1969

11. BELL E.T. " Renal Vascular Disease in Diabetes Mellitus "

Diabetes 2,376 ( 1953 )

12. BELZER F.O.

Pers. Mitt.

Univ. of California, SanFrancisco Medical Center, U.S.A.

13. BLUHM H., ROCKSTROH H.

" Der Diabetes mellitus bei urologischen Erkrankungen "

Münchner Med. Wschr. 26,1373 ( 1966 )

14. BOURNE M.S., DAWSON H.

" Acute Pancreatitis Complicating Prednisolone Therapy "

The Lancet 2,1209 ( 1958 )

15. BRENDEL W.

" The Clinical Use of ALG "

Transplantation Poceedings 3,280 ( 1971 )

16. BULGER R.J. SCHRIER R.W.

" Steroid - Induced Pancreatitis "

The Journal of the Am. Med. Ass. 194,564 ( 1965 )

17. CALNE R.Y.

Pers. Mitt.

Department of Surgery Univ. of Cambridge, Gr. Brit.

18. CLAES G. — Pers. Mitt. Sahlgrenska Sjukhuset, Göteborg, Schweden

19. CLARK P.B., PARSONS F.M. — " 1968 Annual Report on Renal Transplantation in Europe "

Dialysis and renal transplantation, Proceedings of the V th conference, held in Dublin June 1968, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1969, 12

2o. COELINGH-BENNINK H.J.Th. — Pers. Mitt.

Academisch Ziekenhuis, Leiden, Niederlande

21. CROSNIER J., DORMONT J., HAMBURGER J., HORS J.-H., REVEILLAUD R.-J. — " Homotransplantation Rénale Humaine "

La Presse Médicale 73,2793 ( 1965 )

22. DALOZE P., HUGUET C., ORCEL L., SUSSMAN K.E., — " Endocrine Function of Pancreatic Homotransplants in Dogs "

Archives of Surgery 98,375 ( 1969 )

23. DANOWSKI TH.S., FISHER E.R., SARVER M.E., STABLE E.
" Ultrastructural Renal Changes in Juvenile Diabetics "
The Journal of the Am. Med. Ass. 202,143 ( 1967 )

24. DAUSSET J., RAPAPORT F.T.,
" Human Transplantation "
Grune & Stratton, New York, London 1968,5o

25. DIETERLE P.
" Pathogenese und Therapie der diabetischen Angiopathie "
Med. Klinik 64,55 ( 1969 )

26. DIETZMAN R.H., FEEMSTER J.A., GOETZ F.C., IDEZUKI Y., KELLY W.D., LILLEHEI R.C., LYONS G.W., MANAX W.G., MERKEL F.K.,
" Transplantation of Stomach, Intestine, and Pancreas: Experimental and Clinical Observations "
Surgery 62,721 ( 1967 )

27. DIETZMAN R.H., FEEMSTER J.A., IDEZUKI Y., LILLEHEI R.C.
" Experimental Pancreaticoduodenal Preservation and Transplantation "
Surgery, Gynecology and Obstetrics 126,1002 ( 1968 )

28. DIETZMAN R.H., HIDALGO F., LARGIADER F., LILLEHEI R.C., LYONS G.W.
" Orthotopic Allotransplantation of the Pancreas "
The American Journal of Surgery 113,7o ( 1967 )

29. DITSCHERLEIN G.
" Nierenveränderungen bei Diabetikern "
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1969,13o

3o. EGLI H., RIPPICH TH.
" Methodik und Aussagekraft der Histokompatibilitätstestung "
Deutsches Med. Journal 22,192 ( 1971 )

31. EURE C.A., KREISBERG R.A., SPENNEY J.G.
" Hyperglycemic, Hyperosmolar, Nonketoacidotic Diabetes "
Diabetes 18,1o7 ( 1969 )

32. FREUDENBERG J., VAN LEEUWEN A., ROOD J.J., SCHIPPERS H.M.A., TERPSTRA J.L., ZWEERUS R.
" Eurotransplant "
Department of Immunohematology, Univ. Hospital Leiden, the Netherlands

33. GARIK E.I.,
" The Current Status of Pancreatic Transplantation "
Johns Hopkins Med.J.127,294 ( 197o

34. GOETZ F.C.,
IDEZUKI Y.
KELLY W.D.,
LILLEHEI R.C.,
MERKEL F.K.

" Allotransplantation of the Pancreas and Duodenum along with the Kidney in Diabetic Nephropathy "

Surgery 61,827 ( 1967 )

35. GOETZ F.C.,
IDEZUKI Y.,
KELLY W.D.,
LILLEHEI R.C.,
MERKEL F.K.

" Renal and Pancreatic Allotransplantation in the Treatment of Diabetic Nephropathy in Man "

Advance in Transplantation, Proceedings of the First International Congress of the Transplantation Society, Paris, 27-30 June, 1967, Munksgaard 1968,699

36. GOETZ F.C.,
KJELLSTRAND C.M.,
LILLEHEI R.C.,
NAJARIAN J.S.,
RUIZ J.O.,
SIMMONS R.L.,
UCHIDA H.,
WEIL R.

" Pancreatico-Duodenal Allotransplantation "

Annals of Surgery 172,405 ( 1970 )

37. GOETZ F.C.,
LILLEHEI R.C.,
NAJARIAN J.S.,
SIMMONS R.L.

" Pancratico-Duodenal and Renal Allotransplantation in Juvenile Onset, Insulin Dependent, Diabetes Mellitus with Terminal Nephropathy "

Langenbecks Arch. Chir. 326,88 ( 1970 )

38. HAMBURGER J. — Pers. Mitt.

Hopital Necker, Paris, Frankreich

39. HATCH F.E., HOWE J.S., KRAMER N.C., PARRISH A.E., WATT M.F. — " Diabetic Glomeruloscerosis "

American Journal of Medicine 31,216 ( 1961 )

40. HEGGLIN J., JAKOB A., LARGIADER F., MEILI H.U. — " Erhaltene exokrine Funktion als Voraussetzung für den Erfolg der Pancreastransplantation "

Helvetica chirurgica acta 35,321 ( 1968 )

41. HEWIT C.B., KISER W.S., KOLFF W.J., NAKAMOTO S., STEWART B.H., STRAFFON R.A. — " Current Status of Renal Transplantation "

Aktuelle Probleme der Nephrologie, IV.Symp.d.Ges.f.Nephrologie, Springer Verlag, Berlin 1966,332

42. HOWARD J.M., DE JODE L.R. — " Studies in Pancreaticoduodenal Homotransplantation "

Surgery, Gynecology and Obstetrics 114,553 ( 1962 )

43. HOWARD J.M., SEDDON J.A. — " The exocrine Behaviour of the Homotransplanted Pancreas "

Surgery 59,226 ( 1966 )

44. LINCU ET AL. " Manifestations of Rejection of Pancreaticoduodenal Allografts "

Transplantation 6,504 ( 1968 )

45. JOHNSON W.C., NABSETH D.C. " Pancreatitis in Renal Transplantation "

Annals of Surgery 171,309 ( 1970 )

46. LARGIADER F. Pers. Mitt.

Kantonsspital Zürich, Schweiz

47. LAWSON R.K. Pers. Mitt.

Univ. of Oregon Medical School, Oregon, U.S.A.

48. LEGRAIN M. Pers. Mitt.

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Suresnes, Frankreich

49. LEJEUNE G. Pers. Mitt.
Hopital Universitaire de Bavière Liège, Belgien

50. LINDALL A.W., SORENSON R.L., YOUNOZAI R. " Homotransplantation of Isolated Pancreatic Islets "

Diabetes 19, Supplement I,406
( 30th Annual meeting )

51. MARCHIORO TH.L. " Current Clinical Results of Renal Transplantation "

Archives of Internal Medicine 123,485 ( 1969 )

52. MERRILL J.P. Pers. Mitt.

Peter Brent Brigham Hospital, Harvard Univ. Boston, U.S.A.

53. MONACO A.P. Pers. Mitt.

Harvard Medical School, Department of Surgery, Boston, U.S.A.

54. MORTON J.B. Pers. Mitt

Univ. of Edinburgh, Gr. Brit.

55. MÜNTEFERING H. et al. " Virusgenese des Diabetes mellitus? "

Münchener Med. Wschr. 47,Beilage 2 ( 1971 )

56. MYBURGH J.A. Pers. Mitt.

Univ. of the Witwatersrand, Johannesburg, Süd-Afrika

57. NAGEL R. " Nierentransplantation "

Walter de Gruyter & Co. Berlin 1965,111

58. NAJARIAN J.S. Pers. Mitt.

Univ. of Minnesota, Minneapolis, U.S.A.

59. ORGAN TRANSPLANT REGISTRY, ACS /NIH, CHICAGO: MITT.
60. - " -
61. - " -
62. - " -
63. - " -
64. - " -
65. - " -
66. - " -
67. - " -
68. - " -

69. PICHLMAYR R. Pers. Mitt.

Med. Hochschule Hannover, Chir. Klinik, BRD

70. REED P.W. Pers. Mitt.

Stanford Univ. of Hospital, Stanford, California, U.S.A.

71. REEVE ET AL. " Kidney Transplantation "

American Journal of Medicine 47,410 ( 1969 )

72. RITZ E., RÖHL L., ZIEGLER M. " Zum derzeitigen Stand der Nierentransplantation "

Der Urologe 10,1 ( 1971 )

73. RUSSELL P.S. Pers. Mitt.

Harvard Med. School, Mass. Gen. Hospital, Boston, U.S.A.

74. SHEIL A.G.R. Pers. Mitt.

The Univ. of Sydney, Australien

75. STARZL TH.E. Pers. Mitt.

Univ. of Colorado, Med. Center, Denver, Colorado, U.S.A.

76. STEVENS L.E. Pers. Mitt.

The Univ. of Utah, College of Medicine, Salt Lake City, U.S.A.

77. THIEL G. Pers. Mitt.

Bürgerspital Basel, Schweiz

78. THOMSEN A.CH. " The Kidney in Diabetes Mellitus "

Munksgaard, Copenhagen 1965,54

79. TRAEGER J. Pers. Mitt.

Universitéde Lyon, Frankreich

80. VAHLENSIECK W. " Klinischer Stand der Nierentransplantation "

Deutsches Med. Journal 22,196 (1971

81. VOLLMAR J. — Pers. Mitt.

Universität Ulm, Dep. f. Chir., BRD

82. WILSON R.E. — Pers. Mitt.

Peter Bent Brigham Hospital, Boston, U.S.A.

83. ZIEGLER M. — Pers. Mitt.

Chir. Univ. Klinik, Heidelberg, BRD

84. ZÜHLKE V. — Pers. Mitt.

Kliniken d. Univ. Göttingen, BRD

## V E R Z E I C H N I S  D E R  A B B I L D U N G E N

1 : 8, Fig. 1
2 : 8, Fig. 7
3 : 28, Fig. 2
4 : 37, Fig. 3
5 : 34, Fig. 6
6 : 37, Fig. 9
7 : 37, Fig. 11
8 : 36, Fig. 28
9 : 37, Fig. 14

## V E R Z E I C H N I S  D E R  T A B E L L E N

1 : 62
2 : 61
3 : 72
4 : 6
5 : 64
6 : 13
7 : Table XIV

Für die freundliche Uberlassung des Themas danke ich an dieser Stelle Herrn Prof.Dr.med. H. Lehnert.
Für die liebenswürdige Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit spreche ich Herrn Dr. Dr. med. H. Kuhlmann meinen Dank aus.

# L E B E N S L A U F

Am 22. August 1942 wurde ich, Michael Fürer, als Sohn des Grafikers Kurt Fürer und seiner Ehefrau Annelise, geb. Michelsen, in Mölln, Schleswig - Holstein, geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Mölln und des Gymnasiums in Ratzeburg legte ich im Februar 1962 die Reifeprüfung ab.

Nach Ableistung des Wehrdienstes in Lüneburg begann ich im Sommer 1964 in München zunächst mit dem Studium der Germanistik.

Von 1965 bis zum Physikum im Herbst 1967 studierte ich dann jedoch, ebenfalls in München, Medizin. An den Universitäten Göttingen und Innsbruck setzte ich mein Studium fort, bis ich im Frühjahr 1969 nach Hamburg gelangte, wo ich im Dezember 1970 die ärztliche Prüfung ablegte. In der Zeit vom 1. März 1971 bis zum 29. Februar 1972 war ich als Medizinalassistent an Krankenhäusern der Stadt München tätig. Im März 1972 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Seit dem 1. April 1972 arbeite ich als wissenschaftlicher Assistent an der Universitätsklinik München.